Aus der III. Medizinischen Klinik
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses

Chefarzt: Prof. Dr. H. Hochrein

Antiarrhythmische Wirksamkeit von Prenylamin (Segontin^{R}) im Vergleich zu Propafenon (Rytmonorm^{R}) bei Patienten mit ventrikulären Extrasystolen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Evelin Tkocz
aus Berlin

1985

Aus der III. Medizinischen Klinik
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses

Chefarzt: Prof. Dr. H. Hochrein

Antiarrhythmische Wirksamkeit von Prenylamin (Segontin^{R}) im Vergleich zu Propafenon (Rytmonorm^{R}) bei Patienten mit ventrikulären Extrasystolen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Evelin Tkocz
aus Berlin

Referent	: Priv. Doz. Dr. med. O. A. Beck
Korreferenten	: Priv. Doz. Dr. med. H. F. Vöhringer
	Prof. Dr. med. K. P. Schüren

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9. September 1985

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung und Aufgabenstellung 5

2. Untersuchungsablauf 9
2.1 Patienten 9
2.2 Methodik und Untersuchungsablauf 14
2.3 Beurteilungskriterien und statische Auswertung 18

3. Ergebnisse 20
3.1 Einfluß von Prenylamin und Propafenon auf die Extrasystolen 20
3.1.2 Intraindividueller Vergleich der Reduktion der ventrikulären Extrasystolen 20
3.1.3 Beeinflussung der Couplets 24
3.1.4 Beeinflussung der Triplets 28
3.1.5 Beeinflussung der Kammertachykardien 28
3.2 Änderung der Hämodynamischen Parameter unter den Therapien 29
3.2.1 Änderung der Sinusfrequenz 29
3.2.2 Änderung des arteriellen Blutdruckes unter den Therapien (systolisch/diastolisch) 29
3.3 Resultate aus dem Belastungs-EKG 30
3.4 EKG-Alterationen unter den Therapien 32
3.4.1 PQ-Dauer 32
3.4.2 QRS-Dauer 32
3.4.3 QT_c-Dauer 33
3.5 Extrakardiale Nebenwirkungen 33

4. Diskussion 35
4.1 Grundsätzliches zur Methode der Extrasystolenerfassung und Bewertung des Therapieerfolges 35
4.2 Prenylamin 36
4.3 Propafenon 40
4.4 Wirkungsvergleich Prenylamin - Propafenon 42

Seite

4.5 Kritik an der Methode.....47
4.6 Folgerungen aus den Ergebnissen.....48

5. Zusammenfassung.....50

6. Anhang.....52

Literaturverzeichnis.....62

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien steht heute eine Fülle von Therapeutika zur Verfügung. Nach dem unterschiedlichen Wirkungsmechanismus teilt Vaughan-Williams (81) die antiarrhythmisch wirksamen Substanzen nach ihrer elektophysiologischen Hauptwirkung in folgende 4 Klassen ein:

I. Na-Antagonisten
II. Betarezeptorenblocker
III. K-Antagonisten
IV. Ca-Antagonisten

Ca-Antagonisten sind eine chemisch sehr heterogene Gruppe von Substanzen, die auch unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Ihnen allen gemeinsam ist die fundamentale Grundwirkung, den transmembranösen Ca-Einstrom zu hemmen. Dadurch wird folgendes bewirkt:

Dämpfung der myokardialen Kontraktionskraft,
Verminderung der Utilisation von energiereichem Phosphat im kontraktilen System,
Senkung des Sauerstoffverbrauchs beim oxydativen Tätigkeitsstoffwechsel der Myokardfaser.

Durch Gabe von Ca-Salzen lassen sich in vitro und in vivo die Effekte am Myokard neutralisieren (21, 23, 24, 29).

Das in dieser Untersuchung auf seine antiarrhythmische Wirkung zu prüfende Medikament Prenylamin ist von der Fa. Albert Roussel unter dem Namen Segontin® im Handel. Es ist einer der ältesten Vertreter der Ca-Antagonisten überhaupt.

Ca-Antagonisten haben am Myokard vornehmlich dort ihren Angriffspunkt, wo die Aktionspotentiale durch den langsamen Ca^{++}-Einwärtsstrom getragen werden (36, 74, 86). Dies ist physiolo-

gischerweise im Sinus- und im AV-Knoten der Fall.

Antoni, Fazzini und Kaufmann weisen darauf hin, daß im hypoxisch geschädigten Myokard pathophysiologischerweise ein niedriges Ruhe-Potential von - 60 mV ausgebildet werden kann. Unter diesen Bedingungen können sog. langsame Aktionspotentiale (slow potentials), welche von Ca^{++}-Ionen getragen werden, auftreten. Sie bilden die Grundlage für vorzeitige Erregungen und Reentry-Tachykardien (3, 22, 33, 74). Ca-Antagonisten können solche ektopen Automatiezentren beseitigen. Für Verapamil konnten diesbezüglich Erfolge verzeichnet werden (22). Hauptindikationen für Verapamil sowie auch für Gallopamil und Diltiazem in der Arrhythmie-Behandlung sind jedoch paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern und Vorhofflattern (8, 11, 12).

Nach physiologischen Gesichtspunkten werden die Ca-Antagonisten nach Spezifität und Wirkstärke in zwei Gruppen eingeteilt (25). Zur Gruppe A gehören Pharmaka wie Verapamil, Gallopamil, Diltiazem und Nifedipin. Diese Substanzen können den Ca-Influx im Herzmuskel zu 95-100 % selektiv hemmen.

Prenylamin gehört zur Gruppe B der Ca-Antagonisten mit geringer Wirkstärke. Eine Hemmung des Ca-Einstroms über 50-70 % wird von einer Hemmung des Na-Einstroms begleitet. Darüberhinaus reduzieren diese Substanzen (Prenylamin, Fendilin, Perhexilin) die Mg^{2+}-Leitfähigkeit der Myocardfasermembran.

Möglicherweise ist die antiarrhythmische Wirkung einiger Ca-Antagonisten nicht nur auf eine Blockierung der Ca^{++}-Kanäle, sondern auch auf eine zusätzlich eintretende lokalanästhetische Wirkung, die durch Hemmung des Na^{+}-Einstroms zustande kommt, zurückzuführen (29, 33, 77).

Prenylamin wird als Coronartherapeutikum aufgrund Ca-antagonistischer, gefäßerweiternder und katecholaminsenken-

der Eigenschaften angeboten (23, 41, 76).

In einer Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen ist für Prenylamin eine antiarrhythmische Wirksamkeit nachgewiesen worden.

Bei Katzen wurde durch Prenylamingabe hypothermisch induziertes Kammerflimmern verhindert. Bei Hunden konnten glycosidbedingte Arrhythmien beseitigt werden (46).

Durch Gabe von Prenylamin wurden bei Ratten Reperfusionsarrhythmien unterdrückt (52, 54).

Prenylamingabe führte bei Hunden zur Anhebung der Flimmerschwelle, sowohl vor als auch nach Coronarligatur (73).

Erste klinische Hinweise, daß eine antiarrhythmische Wirkung auch beim Menschen nachweisbar ist, liefert die an acht Patienten vorgenommene Untersuchung von Guernicoff (1978). Unter einer Therapie mit 300 mg/die Prenylamin über einen Zeitraum von vier Wochen kam es zu einer Reduktion der Extrasystolen (27).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit soll sein, am koronarkranken menschlichen Herzen die Wirksamkeit von Prenylamin hinsichtlich der Unterdrückung ventrikulärer Arrhythmien zu überprüfen.

Um einen direkten Wirkungsvergleich zu einer bekannten und ausreichend dokumentierten Substanz zu erhalten, wurde die Studie so konzipiert, daß jeder Patient neben Prenylamin auch mit Propafenon behandelt wurde.

Propafenon ist als Filmtablette zu 150 mg und 300 mg von der Fa. Knoll unter dem Namen Rytmonorm^{R} im Handel.

Propafenon gehört zur Klasse I der Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams (81). Es besitzt membranstabilisierende Wirkung, die den schnellen Na^+-Einwärtsstrom hemmt. Dadurch wird die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials und die Erregungsleitungszeit im Vorhof, AV-Knoten und im His-Purkinje-System verlängert (30). Die spontane Erregbarkeit wird durch Erhöhung der myokardialen Reizschwelle und die elektrische Erregbarkeit durch Erhöhung der Kammerflimmerschwelle verringert (18).

Aus den elektrophysiologischen Ergebnissen resultiert ein breites Wirkspektrum. Propafenon hat sich in der Behandlung von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen, WPW-Syndrom und Kammertachykardien bewährt (4, 5, 6, 7, 9, 10).

Mit dieser Untersuchung sollen folgende Fragen im einzelnen geklärt werden:

1. Beeinflußt Prenylamin ventrikuläre Arrhythmien in quantitativer und qualitativer Hinsicht?

2. Wie verhält sich die antiarrhythmische Potenz von Prenylamin im Vergleich zu Propafenon?

3. Wie verändern sich die EKG-Parameter PQ-, QRS- und die QT-Dauer unter den Therapien?

4. Wie verhalten sich die hämodynamischen Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck?

5. Welche subjektiven extrakardialen Nebenwirkungen treten bei den verschiedenen Präparaten auf?

2. Untersuchungsablauf

2.1 Patienten

In die Untersuchung wurden 18 stationär aufgenommene Patienten mit koronarer Herzerkrankung beiderlei Geschlechts mit stabilen ventrikulären Herzrhythmusstörungen - mindestens Lown-Klasse 2 - einbezogen.

2.1.1 Ausschlußkriterien

Nicht in die Untersuchung aufgenommen wurden

- Herzinfarktpatienten, bei denen das akute Ereignis weniger als 7 Tage zurücklag
- instabile paroxysmale Herzrhythmusstörungen
- Vorhofflattern und -flimmern
- Sinusknotensyndrom
- Reizleitungsstörungen im AV-Bereich (AV-Block > I)
- Bradykardien (unter 55/min)
- Arrhythmien infolge von Elektrolytstörungen oder
- infolge toxischer Digitaliswirkung
- nicht rekompensierte Herzinsuffizienz

2.1.2 Medikation

Für die Studie wurden Segontin^{R}-Dragees (Prenylamin an Milchsäure gebunden 60 mg) der Firma Albert Roussel und Rytmonorm^{R} 300 Filmtabletten (Propafenon 300 mg) der Knoll AG, Ludwigshafen, verwendet.

2.1.3 Begleitmedikation

Über den Zeitraum der Untersuchung wurden keine anderen Antiarrhythmika einschließlich Diphenylhydantoin, keine β-Blocker und keine weiteren Ca-Antagonisten gegeben. Eine Digitalistherapie konnte beibehalten werden.

2.1.4 Applikation

Segontin^{R} 60 mg wurde 4 x täglich
Rytmonorm^{R} 300 mg wurde 3 x täglich eingenommen.

2.1.5 Einteilung der Patienten in Gruppen

Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die eine Gruppe zuerst Prenylamin (Gruppe I) und anschließend Propafenon bekam. Die Gruppe II begann in umgekehrter Reihenfolge zuerst mit Propafenon und schloß mit Prenylamin ab. Beide Gruppen erhielten im cross over Vergleich die gleiche Medikation - nur in anderer Reihenfolge.

Gruppe I: (n = 9) Zu dieser Gruppe gehörten 4 männliche und 5 weibliche Patienten. Das Alter reichte von 66 bis 83 Jahren (Durchschnittsalter 73 Jahre). Die Größe betrug 132 bis 172 cm (Durchschnittsgröße 160 cm). Das Gewicht lag zwischen 45 und 90 kg (Durschnittsgewicht 70 kg). Aus dieser Gruppe waren 4 Patienten (Pat. Nr. 1-4) ergometrisch belastbar, 4 Patienten hatten einen Herzinfarkt durchgemacht (Pat. Nr. 1, 3, 5, 9).

Gruppe II: (n = 9) Diese Gruppe setzt sich aus 5 männlichen und 4 weiblichen Patienten im Alter zwischen 53 und 76 Jahren (Durchschnittsalter 69 Jahre) zusammen. Die

Größe reichte von 156 bis 178 cm (Durchschnittsgröße 167 cm). Das Gewicht betrug 53 bis 76 kg (Durchschnittsgewicht 69 kg). 4 Patienten dieser Gruppe konnten ergometrisch belastet werden (Pat. Nr. 10, 11, 12 und Nr. 14). 4 Patienten dieser Gruppe hatten einen Herzinfarkt hinter sich (Pat. Nr. 10, 13, 14, 18).

Tabelle 1:
Charakterisierung der Patienten Gruppe I

Pat. Nr.	Ge-schl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gew. (kg)	Diagnosen	Begleit-therapie
1	m	81	167	63	Z. n. MI Herzinsuff. Hypertonie	Digimerck Iso Mack 20 Lasix
2	w	66	161	65	KHK Hypertonie Diab. mel.	Novodigal Isoket ret. Trental
3	m	73	161	67	Z. n. MI Herzinsuff. Magenulcus	Digimerck Lasix Kompensan
4	m	73	167	90	KHK Hypertonie TIA	Mono Mack Calmoserpin Zyloric
5	m	83	172	82	Z, n. MI Herzinsuff.	Digimerck min. Mono Mack 40
6	w	72	160	70	KHK Hypertonie Diab. mel.	Isoket ret. Osyrol 50 Lasix
7	w	74	132	62	KHK Hypertonie Polyarthr.	Diucomb
8	w	67	165	87	KHK Hypertonie Postthromb. Syndrom	Novodigal Lasix, Osyrol Catapresan Colfarit
9	w	72	155	45	Z. n. MI Herzinsuff. Cholelith. Magenulcus	Novodigal Iso Mack Diucomb

Tabelle 2:
Charakterisierung der behandelten Patienten Gruppe II

Pat. Nr.	Ge-schl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gew. (kg)	Diagnosen	Begleit-therapie
10	m	73	167	60	Z. n. MI Hypertonie Diab. mel.	Novodigal Hydergin
11	w	67	156	52	KHK Hypertonie	Mono Mack
12	m	74	165	71	KHK AVK Emphysem	Mono Mack Euphyllin ret. Felden
13	w	76	173	61	Z. n. MI	Kalitrans
14	m	67	170	69	Z. n. MI Hypertonie	
15	w	74	163	55	KHK Hypertonie Z. n. Hirninf. Emphysem	Diucomb Mucosolvan
16	m	75	178	72	KHK Cerebr.Insuff.	Isoket Osyrol Lasix
17	w	65	161	67	KHK Hypertonie Portio-Ca	
18	m	53	169	70	Z.n. MI Z. n. ACVB-OP	Paspertin

MI: Myocardinfarkt
KHK: Koronare Herzerkrankung
AVK: arterielle Verschlußkrankheit
ACVB: aortocoronarer Venenbypass
TIA: transitorisch ischämische Attacke

2.2 Methodik

2.2.1 Untersuchungsablauf

Es handelt sich um eine cross over Prüfung mit 2 verschiedenen Gruppen.

Vorphase:

Vor Beginn der Therapie wurde von allen für die Untersuchung geeignet erscheinenden Patienten ein 24-Stunden-Langzeit-EKG aufgezeichnet. Die EKG-Registrierung wurde quantitativ nach der Häufigkeit der VES und qualitativ nach der Art und dem Schweregrad im Sinne der Lown-Klassifizierung ausgewertet (51).

Grad	Art der VES
0	Frei von VES
1	Monotope VES ≤ 30/h
2	Monotope VES ≥ 30/h
3 A	Polytopie
3 B	Bigeminus
	(mindestens 4 normale und 3 abweichend konfigurierte ORS-Komplexe in wechselnder Folge
4 A	Repetitive Formen
	Couplets (2 unmittelbar aufeinanderfolgende abweichend und vorzeitig einfallende QRS-Komplexe)
	Triplets (3 aufeinanderfolgende abweichend und vorzeitig einfallende QRS-Komplexe)
4 B	Kammertachykardien (> 3 unmittelbar aufeinanderfolgende abweichend und vorzeitig einfallende QRS-Komplexe)
5	R auf T-Phänomen

Patienten, denen man eine Belastung zumuten konnte, wurden zur Beobachtung des Rhythmusverhaltens ergometriert.

Die in der Kontrollphase ermittelten Ergebnisse des Langzeit- und Belastungs-EKGs dienten als Bezugsgröße zu Messungen des Therapieerfolges.

Therapiephase:

Der Ablauf gliedert sich in zwei unterschiedliche Behandlungsphasen von jeweils dreitägiger Dauer:

- Prenylamin (Segontin®) 240 mg/die
- Propafenon (Rytmonorm®) 900 mg/die

Am Ende jeder Therapiephase wurde mittels Langzeit- und Belastungs-EKG die Wirksamkeit des eingenommenen Präparates kontrolliert.

Um Überlappungen der verschiedenen Therapeutika zu umgehen, wurde zwischen Prenylamin und Propafenon ein therapiefreier Tag zwischengeschaltet.

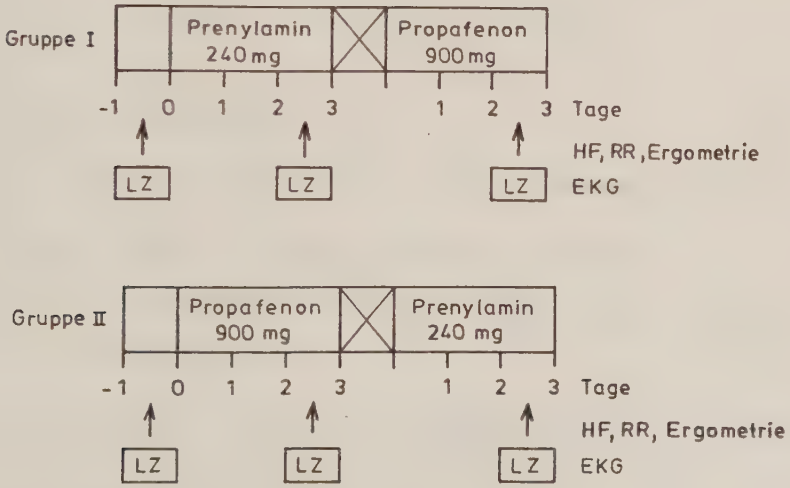


Abb. 1: Ablaufschema

2.2.2 EKG-Registrierung

Die kontinuierliche EKG-Aufzeichnung erfolgte mit einem tragbaren, batteriebetriebenen Recorder der Firma Reynolds. Das Cassettengerät wurde über zwei Elektroden angeschlossen, die am Brustkorb des Patienten (rechts parasternal und in Höhe von V 5 medioclavicular) angebracht wurden. Es wurde eine Ableitung über 24 Stunden aufgezeichnet.

2.2.3 EKG-Analyse

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des "RME-Pathfinder High Speed ECG Analyser", einem Hochgeschwindigkeitsanalysengerät, halbautomatisch. Die Cassetten werden im Wiedergabegerät mit 60-facher Geschwindigkeit abgespielt (42).

Der Pathfinder vergleicht die QRS-Komplexe automatisch hinsichtlich ihrer Morphologie und zeitlichen Abfolge. Die Form der QRS-Komplexe wird über die Analyse ihrer Flächenintegrale bestimmt. Mit Hilfe der Trigger Elektronik werden die Normalkomplexe durch Betätigen der Lerntaste gespeichert. Die Ektopien werden gezählt und durch optische Kontrolle am Oszilloskop des Gerätes nachgeprüft (78).

Die einzelnen Rhythmusstörungen wurden in ihrer stündlichen Häufigkeit erfaßt und entsprechend der Komplexität in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt.

2.2.4 Belastungsergometrie

Die Ergometrien erfolgten unter submaximaler Belastung über einen Zeitraum von wenigstens 6 Minuten an einem elektrisch gebremsten, drehzahlunabhängigen Freilauffahrradergometer in liegender Position unter Aufzeichnung der sechs Brustwandablei-

tungen V 1 - V 6 und gleichzeitiger Monitor-Überwachung. Die Belastungsprüfungen wurden mit 25 Watt begonnen und individuell je nach Ausgangslage des Patienten alle 2 Minuten um 25 Watt gesteigert. Für den vorzeitigen Abbruch galten die üblichen Abbruchkriterien. Nach Belastungsende wurde das EKG für weitere 3 Minuten (Erholungszeit) registriert.

Der Blutdruck wurde über den gesamten Zeitraum alle 2 Minuten nach Riva-Rocci gemessen. Der maximal ermittelte Wert sowie die maximal erreichte Herzfrequenz wurden für die Auswertung notiert.

2.2.5 EKG-Parameter

Die Herzfrequenz, die PQ-, QRS- und die relative QT-Dauer wurden aus dem Ruhe-EKG ermittelt. Von den Patienten, die nicht belastbar waren, wurde zur Ermittlung der Parameter am Ende jeder Therapiephase ein Ruhe-EKG angefertigt.

2.2.6 Laborparameter

Zum Ausschluß von Elektrolytstörungen wurden vor und unter der Behandlung die Blutwerte kontrolliert. Bei digitalisierten Patienten wurde der Digitalis-Blutspiegel bestimmt.

2.2.7 Nebenwirkungen

Nur die vom Patienten spontan geäußerten Beschwerden wurden erfaßt.

2.3 Beurteilungskriterien und statistische Auswertung

Eine statistische Auswertung erfolgte für folgende Parameter:

1. aus dem Langzeit-EKG für die Veränderung
   a) der VES
   b) der Couplets
   c) der Triplets

2. die Änderung der hämodynamischen Parameter
   a) Herzfrequenz in Ruhe
   b) Arterieller Ruheblutdruck
      (systolisch/diastolisch)

3. aus dem Ruhe-EKG die Änderung der
   a) PQ-Dauer
   b) QRS-Dauer
   c) QT_c-Dauer

Die aufgeführten Parameter aus den verschiedenen Therapiephasen wurden mit den Ergebnissen aus der Kontrollphase, die als Bezugsgrößen dienten, verglichen.

Die Ergebnisse aus dem Belastungs-EKG werden nur deskriptiv dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen. Ergab sich hierbei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5 %, so wurde ein statistisch signifikanter Unterschied angenommen.

Für die statistische Beratung möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. W. Hopfenmüller meinen Dank aussprechen.

Es werden die Kontrollwerte aus der Leerphase mit den Ergebnissen aus den unterschiedlichen Therapien verglichen. Außerdem

wurden die Ergebnisse von Prenylamin mit denen von Propafenon verglichen. Die Couplets und Triplets wurden statistisch nach dem Binominal- oder Vorzeichentest ausgewertet. Auch hier wird eine statistische Signifikanz angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5 % beträgt.

Da Kammertachykardien nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten vorkamen, können die Ergebnisse statistisch nicht berechnet werden.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Pharmaka wird anhand der von Wegscheider et al. erarbeiteten Untersuchung zur Spontanvariabilität der Herzrhythmusstörungen (siehe Tab. 3) definiert (85). Danach ist ein intraindividueller Vergleich zur Kontrollphase möglich.

Tabelle 3:
Grenzen der Spontanvariabilität von ventrikulären Extrasystolen und Couplets in Abhängigkeit von der Anzahl der Ektopien in der Kontrollphase

Arrhythmietyp	Arrhythmiehäufigkeit in der Kontrolle	minimale Reduktion zum Beweis eines antiarrhythmischen Effektes	minimale Zunahme zum Beweis eines arrhythmogenen Effektes
VES	3 - 12 VES/h	90 %	152 %
	≥ 13 VES/h	75 %	144 %
Couplets	16 - 49 Cpl/24/h	95 %	252 %
	≥ 50 Cpl/24/h	90 %	227 %

3. Ergebnisse

3.1 Einfluß von Prenylamin und Propafenon auf die ventrikulären Extrasystolen

Die Gruppe I und die Gruppe II waren in der Kontrollphase hinsichtlich der Anzahl der Extrasystolen unterschiedlich.

Die Gruppe I wies insgesamt mehr Extrasystolen (79.469) zum Vergleich zur Gruppe II (50.856) auf.

Die Gesamtzahl der Extrasystolen reduzierte sich in der Gruppe I unter der Prenylamin-Therapie um 70 %, in der Gruppe II um fast 50 %. Unter der Propafenon-Therapie kam es zu einer Extrasystolenreduktion um 87,5 % in der Gruppe I und zu einer 75 %igen Reduktion in der Gruppe II.

Diese Zahlen sagen nichts über den individuellen Therapieerfolg für den einzelnen Patienten aus.

Die Tabelle 4 im Anhang gibt die absoluten VES-Zahlen für jeden Patienten wieder.

3.1.2 Intraindividueller Vergleich der Reduktion der ventrikulären Extrasystolen

Bezugnehmend auf die Untersuchung von Wegscheider et al. kann man von einem Medikamenteneffekt ausgehen, wenn sich die Zahl der ventrikulären Extrasystolen um mindestens 75 % verringert.

Unter 240 mg Prenylamin pro die zeigten 7 von 18 Patienten (39 %) eine Extrasystolenabnahme um mehr als 75 % (5 aus der Gruppe I und 2 Patienten aus der Gruppe II).

8 Patienten zeigten einen Rückgang der VES um 29 % bis 74 %, so daß nicht gesichert ist, ob es sich um Spontanvariabilität oder

um einen möglichen antiarrhythmischen Effekt des Medikamentes handelt (3 Patienten aus der Gruppe I, 5 aus der Gruppe II). Bei 2 Patienten blieb die Zahl der ventrikulären Extrasystolen praktisch unbeeinflußt (Pat. Nr. 12 und Nr. 14). Bei dem Patienten Nr. 14 kam es sogar zu einer Extrasystolenzunahme um 21 % verglichen mit dem Kontrollwert. Die Zunahme liegt in einem Bereich, den man der Spontanvariabilität zuordnen kann. Beide Patienten werden als "non responder" bezeichnet.

Der Patient Nr. 3 Gruppe I reagierte unter der Behandlung mit 240 mg Prenylamin mit einem Anstieg der Extrasystolenrate um 160 %. Hier kann man möglicherweise von einer arrhythmogenen Wirkung des Medikamentes sprechen. Der Patient wird als "adverse reactor" bezeichnet.

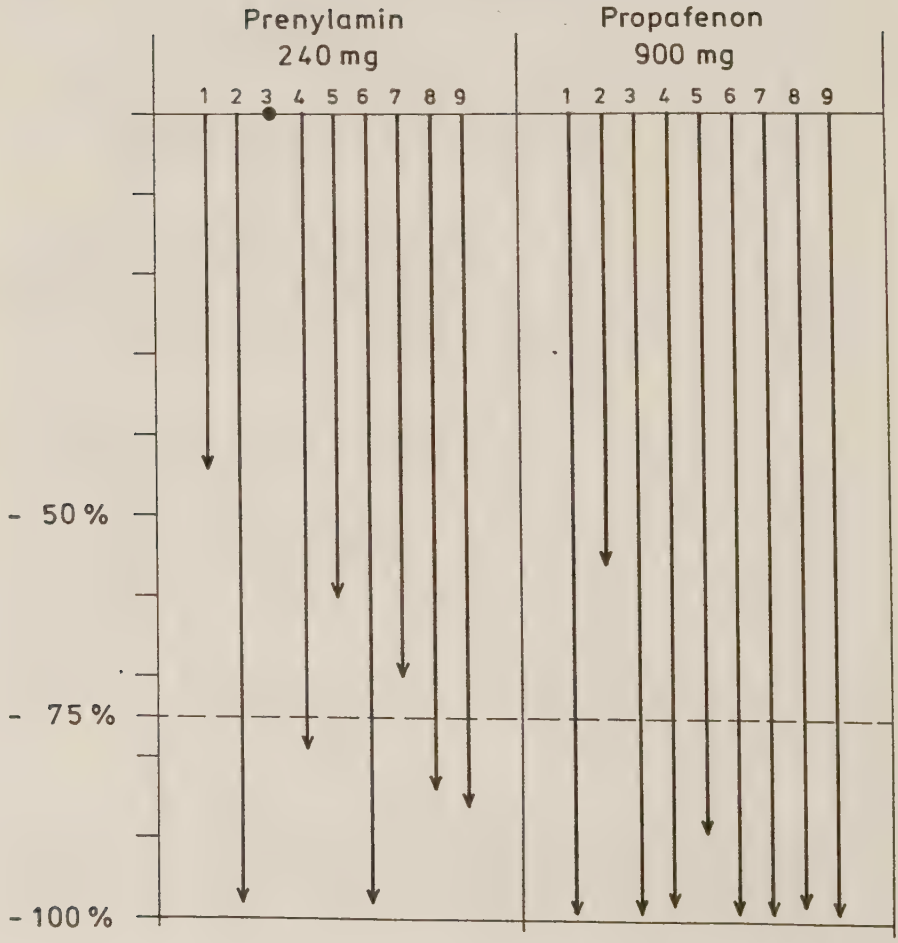
Unter der Therapie mit Propafenon 900 mg pro die hatten 12 Patienten (66 %) einen Volleffekt mit einer Reduktion der Ektopien um mehr als 98 % (7 Gruppe I, 5 Gruppe II). Bei 2 weiteren Patienten war die Ektopienreduktion größer als 75 %. Man kann davon ausgehen, daß 77 % der Patienten einen antiarrhythmischen Effekt auf Propafenon zeigten. 3 Patienten (16 %) zeigten eine Ektopienreduktion von 22-56 % (1 Gruppe I, 2 Gruppe II). 1 Patient (Nr. 18 Gruppe II) hatte eine 80 %ige Zunahme der Ektopienrate. Dieser Patient muß als "non responder" angesehen werden.

Die statistische Auswertung nach dem Wilcoxon Test ergab eine Signifikanz der Ergebnisse von $p \leq 0{,}01$ für Prenylamin und Propafenon. Der Unterschied zwischen den beiden Medikamenten ist für Propafenon mit $p \leq 0{,}05$ ebenfalls statistisch signifikant.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 2 und 3 graphisch dargestellt.

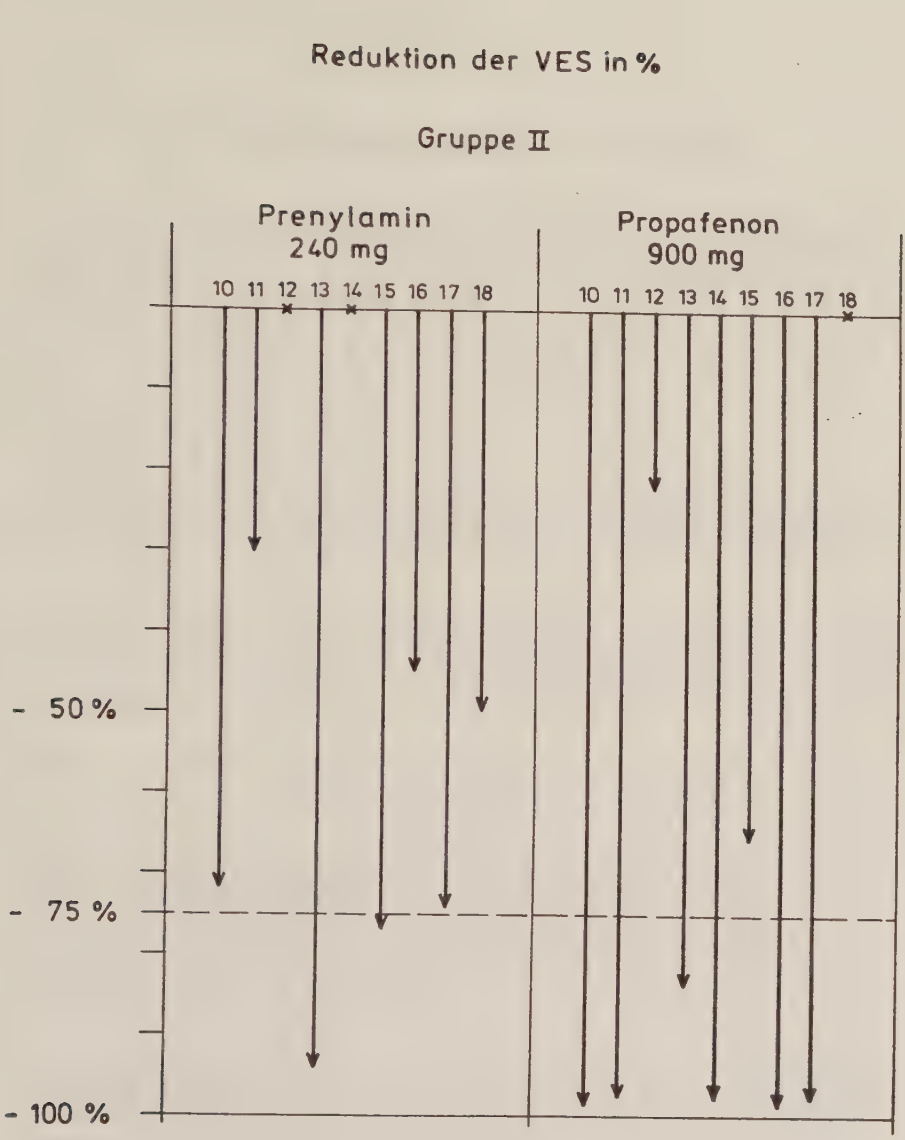
Reduktion der VES in %

Gruppe I



● adverse reactor

Abb. 2



x non responder

Abb. 3

3.1.3 Beeinflussung der Couplets unter den Therapien

Bei 14 Patienten (78 %) des Gesamtkollektivs waren in der therapiefreien Phase insgesamt 1.894 Couplets/24 h registriert worden. Davon waren 1.283 in der Gruppe I und 611 in der Gruppe II aufgetreten. Unter Prenylamin reduzierte sich die Anzahl der Couplets um 75 % auf 482 Couplets/24 h. In der Gruppe I reduzierten sich die Couplets um 87 %, in der Gruppe II nur um 49 %.

4 Patienten (22 %) aus der Gruppe I, (Pat. Nr. 6, 8, 9) und 1 Patient aus der Gruppe II (Pat. Nr. 16) hatten in der Kontrollphase keine Couplets. Pat. Nr. 6 blieb auch unter der Prenylamin-Therapie frei von repetitiven Formen.

Bei Patient Nr. 8 traten unter Prenylamin 1 Couplet, bei Pat. Nr. 9 7 Couplets und bei Pat. Nr. 16 erstmals 8 Couplets unter der Therapie in Erscheinung.

Patient Nr. 4 hatte in der Kontrollphase 1 Couplet, welches unter der Prenylamin-Therapie nicht auftrat.

Bei Patient Nr. 7 lagen in der Kontrollphase 11 und bei Patient Nr. 15 nur 6 Couplets vor, die unter Prenylamin-Therapie nicht mehr auftraten. Bei diesen 3 Patienten ist es nicht möglich zu beurteilen, ob es sich um Spontanvariabilität oder Medikamenteneffekt handelt.

Lediglich bei Patient Nr. 10, der in der Kontrollphase 24 Couplets zeigte, die unter der Therapie 100 %ig reduziert wurden, mag dies möglicherweise durch Prenylamin bedingt sein.

Nach Wegscheider bedarf es bei mehr als 50 Couplets/24 h einer mindestens 90 %igen Reduktion der repetitiven Formen, um von einem antiarrhythmischen Effekt zu sprechen.

Diese Forderung wurde nur von 3 Patienten erfüllt. (Pat. Nr. 2, 13 und 18)

Unter der Propafenon-Therapie reduzierten sich die Couplets auf insgesamt 103 in 24 h. Das entspricht einer Abnahme um 95 %. Davon nahmen die Couplets in der Gruppe I um 99 % und in der Gruppe II um 85 % ab.

Unter Propafenon traten nur bei einem Patienten (Pat. Nr. 9) erstmalig 5 Couplets auf.

10 Patienten (56 %) hatten unter der Propafenon-Behandlung keine Couplets mehr. Bei 9 Patienten kann man von einem Medikamenteneffekt ausgehen.

Bei Patient Nr. 3, 4, 7, 11 und 15 traten in der Kontrollphase so wenige Couplets auf, daß es sich bei dem Verschwinden der Extrasystolen möglicherweise auch um Spontanvariabilität handelt.

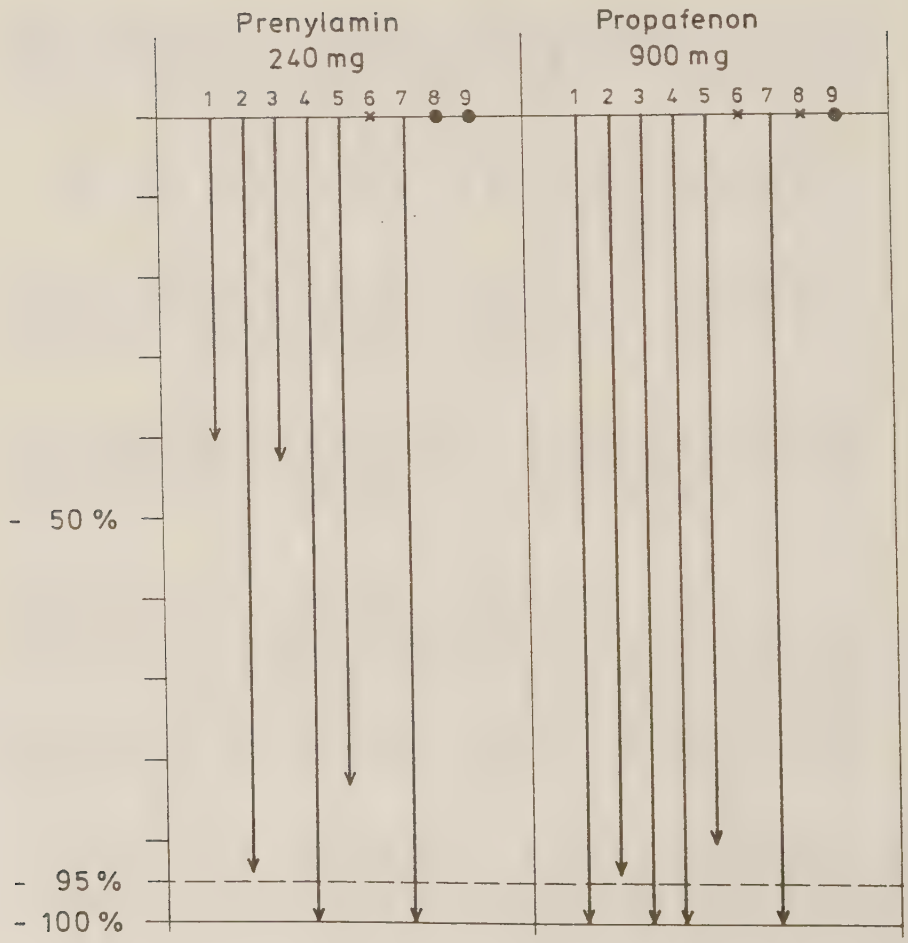
Die statistische Auswertung erfolgte hier nach dem Vorzeichen- oder Binominaltest. Die Ergebnisse sind mit $p \leq 0{,}05$ für Prenylamin und $p \leq 0{,}05$ für Propafenon statistisch signifikant.

Der Unterschied ist zwischen Propafenon und Prenylamin mit $p \leq 0{,}05$ statistisch signifikant.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen Nr. 4 und 5 noch einmal graphisch dargestellt.

Reduktion der Couplets in %

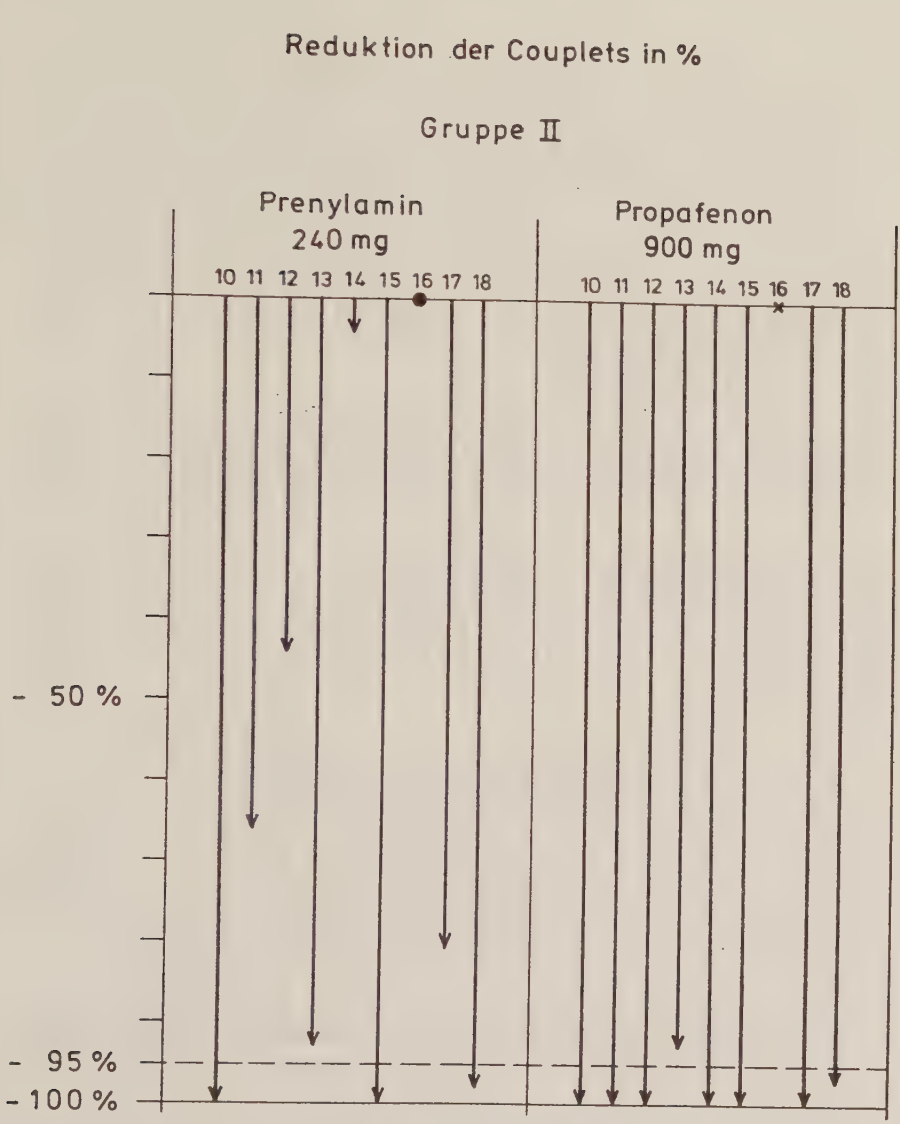
Gruppe I



● adverse reactor

x non responder

Abb. 4



● adverse reactor

× non responder

Abb. 5

3.1.4 Beeinflussung der Triplets unter den Therapien

In der Kontrollphase hatten 10 Patienten (56 %) insgesamt 24 Triplets/24 h, die mit einer Häufigkeit von 1-5/24 h auftraten. Unter der Prenylamin-Therapie hatten noch 4 Patienten (40 % bezogen auf die Kontrollgruppe) Triplets. Bei dem Patienten Nr. 1 trat in der Leerphase 1 Triplet und unter Prenylamin-Therapie traten 5 Triplets/24 h auf. Bei einem weiteren Patienten (Pat. Nr. 14) stieg die Zahl der Triplets von 4 auf 5 unter der Prenylamin-Behandlung.

Unter der Propafenon-Therapie reduzierten sich die Triplets im gesamten Kollektiv auf 2 Patienten mit je 1 Triplet/24 h.

Die Ergebnisse sind für Prenylamin nach dem Vorzeichentest statistisch nicht signifikant $p \geq 0{,}05$.

Das Ergebnis ist für Propafenon statistisch signifikant $p \leq 0{,}05$.

3.1.5 Beeinflussung der Kammertachykardien

3 Patienten - 17 % des Gesamtkollektivs - (Pat. Nr. 1, 2, 14) hatten in der Kontrollphase jeweils 2 Kammertachykardien. Unter Prenylamin trat noch eine Kammertachykardie bei Patient Nr. 2 auf.

Unter der Propafenon-Therapie wurden in der Langzeit-EKG-Kontrolle keine Kammertachykardien mehr gesehen.

Die Kammertachykardien kamen nur bei 3 Patienten in einer so geringen Anzahl vor, daß eine statistische Auswertung nicht vorgenommen werden kann.

Über die Anzahl der repetitiven Formen bei jedem einzelnen Patienten informiert die Tabelle 5 im Anhang.

3.2 Änderung der hämodynamischen Parameter

3.2.1 Verhalten der Sinusfrequenz unter den Therapien

Die Herzfrequenz verhielt sich in beiden Gruppen gleich. In der Kontrollphase lag sie im Mittel bei 74 ± 11,44 Schlägen pro Minute. Der Median liegt bei 72 Schlägen/min., 80 % der Werte liegen zwischen 55 und 90 Schlägen/min.

Unter Prenylamin 240 mg/die kam es zu einer Abnahme um 8 Schläge/min. auf durchschnittlich 66 ± 8,6 Schläge/min.; das entspricht einer Reduktion von 11 %. Der Medianwert beträgt 65, 80 % der Werte liegen zwischen 52 und 80 Schlägen/min.

Unter Propafenon kam es zu einer Herzfrequenzsenkung auf im Mittel 67 ± 9,6 Schlägen/min. Die Abnahme der Herzfrequenz um 7 Schläge/min entspricht 10 %. Der Medianwert beträgt 65 Schläge/min, 80 % der Werte liegen zwischen 53 und 86 Schlägen/min.

Die Ergebnisse sind für Prenylamin und für Propafenon statistisch nach dem Wilcoxon-Test mit $p \leq 0{,}01$ hochsignifikant. Zwischen Prenylamin und Propafenon besteht statistisch kein Unterschied.

3.2.2 Änderung des arteriellen Blutdruckes unter den Therapien (systolisch/diastolisch)

In der Kontrollphase hatten die 18 Patienten einen Blutdruck von 146,4/83,3 mm Hg im arithmetischen Mittel. Der Medianwert betrug 140/80 mm Hg. 80 % der Werte liegen im Bereich zwischen

115 und 186 mm Hg systolisch und 70 und 105 mm Hg diastolisch.

Unter der Prenylamin-Therapie veränderte sich der Blutdruck im arithmetischen Mittel auf 143,3/80 mm Hg. Der Median lag bei 135/80 mm Hg. 80 % der Werte liegen im Bereich zwischen 100 und 180 mm Hg systolisch und 60 und 100 mm Hg diastolisch.

Es besteht statistisch kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollwerten.

Unter der Propafenon-Therapie betrug der arterielle Blutdruck im arithmetischen Mittel 143,6/80 mm Hg. Der Median lag bei 150/80, 80 % der Werte liegen im Bereich zwischen 110 und 170 mm Hg systolisch und 60 und 110 mm Hg diastolisch.

Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollwerten und zu den Prenylaminwerten.

Die Einzelwerte für die Sinusfrequenz und den arteriellen Blutdruck für jeden Patienten siehe Tabelle 6 und 7 im Anhang.

3.3 Resultate aus dem Belastungs-EKG

Insgesamt 8 Patienten - aus jeder Gruppe 4 - konnten ergometrisch belastet werden. Unter 6 Minuten Belastung und anschließender dreiminütiger Erholungszeit traten insgesamt 642 ventrikuläre Extrasystolen und 4 Couplets bei 2 Patienten auf.

Die Zahl der VES reduzierte sich unter der Prenylamin-Therapie um 36 % auf insgesamt 410 VES. Die Zahl der Couplets blieb unbeeinflußt, wobei bei einem Patienten erstmals unter Prenylamin 1 Couplet registriert wurde.

Unter Propafenon sank die VES-Rate um 93 % auf 47 VES, die Couplets verschwanden völlig. Bei einem Patienten (Pat. Nr. 14)

entstanden intermittierend Schenkelblockierungen.

Belastungsherzfrequenz und Belastungsblutdruck

Die mittlere maximale Belastungsfrequenz lag in der Kontrollgruppe bei 104 ± 15,3 Schlägen/min. (Median 102, 80 %-Bereich liegt zwischen 78 und 120 Schlägen/min.).

Unter Prenylamin sank die mittlere maximale Herzfrequenz auf 91 ± 19,26 Schläge/min. um im Mittel 13 Schläge, das entspricht einer Abnahme um 12 %. (Median 90, 80 %-Bereich liegt zwischen 66 und 122 Schlägen/min.).

Unter Propafenon sank die maximale Belastungsfrequenz im Mittel auf 89 ± 16,3 Schläge/min. entsprechend einer Abnahme um 15 Schläge/min. oder 14 % (Median 88, 80 %-Bereich liegt zwischen 69 und 110 Schlägen/min.).

Der maximale Belastungsblutdruck lag im Mittel bei 190,6/96,8 mm Hg, Median 180/90 mm Hg, 80 %-Bereich zwischen 170 und 265 mm Hg systolisch und 80 bis 135 mm Hg diastolisch . Unter Prenylamin nahm der diastolische Druck geringfügig um weniger als 5 % auf 91,8 mm Hg ab und der systolische Druck blieb unbeeinflußt.

Unter Propafenon sank der maximale systolische Belastungsdruck um 10 % auf 177,5 mm Hg. Der diastolische Belastungsblutdruck sank um 12 % auf 85,3 mm Hg.

Einzelwerte für jeden Patienten sind den Tabellen 11, 12 und 13 im Anhang zu entnehmen.

3.4. EKG-Alterationen unter den verschiedenen Therapien

3.4.1 PQ-Dauer

Das PQ-Intervall ist Ausdruck der atrioventrikulären Leitungszeit. Die PQ-Zeit betrug bei den 18 Patienten im Mittel 0,163 ± 0,03 sec. Der Median lag bei 0,16 sec, 80 % der Werte sind in dem Bereich zwischen 0,12 und 0,22 sec zu finden.

Unter Prenylamin betrug der Mittelwert 0,171 ± 0,03 sec, das bedeutet eine Verlängerung um 5 %. (Median 0,18, 80 % Bereich 0,12 - 0,20 sec) Der Unterschied zu den Kontrollwerten ist statistisch nicht signifikant.

Unter Propafenon verlängerte sich die PQ-Zeit im Mittel auf 0,192 ± 0,05 sec, das sind 18 %. (Median 0,2, 80 % Bereich liegt zwischen 0,1 und 0,26 sec).

Das Ergebnis ist mit $p \leq 0,05$ statistisch signifikant.

3.4.2 QRS-Dauer

Die QRS-Dauer ist Ausdruck der intraventrikulären Erregungsausbreitung. Im Mittel betrug die QRS-Zeit in der Kontrollphase 0,09 ± 0,018 sec (Median 0,1, 80 % Bereich zwischen 0,08 und 0,14 sec).

Unter der Prenylamin-Therapie lag der arterielle Mittelwert bei 0,09 ± 0,017 sec (Median 0,1, 80 % Bereich 0,08 bis 0,14 sec). Das Ergebnis ist statistisch $p \geq 0,05$ und damit nicht signifikant.

Unter Propafenon betrug die mittlere QRS-Dauer 0,10 ± 0,018 sec und lag damit um 11 % höher als in der Kontrollphase. (Median 0,12, 80 % Bereich 0,08 bis 0,14) Der Unterschied der Ergebnis-

se ist sowohl zur Kontrolle als auch zu Prenylamin mit $p \leq 0,05$ statistisch signifikant.

3.4.3 QT_c-Dauer

Die QT-Distanz entspricht der elektrischen Systole. Die Dauer ist frequenzabhängig. QT_c ist die nach der Formel von Bazett frequenzkorrigierte QT-Dauer.

In der Ausgangsphase betrug QT_c im Mittel 0,41 ± 0,038 sec (Median 0,42, 80 % Bereich 0,36 bis 0,48 sec).

Unter Prenylamin verlängerte sich die QT-Dauer auf im Mitttel 0,45 ± 0,04 sec um durchschnittlich 10 % (Median 0,445, 80 % Bereich 0,4 bis 0,52 sec). Das Ergebnis ist mit $p \leq 0,01$ statistisch signifikant.

Unter Propafenon betrug die QT-Dauer 0,44 ± 0,04 und verlängerte sich damit um 8 %. Das Ergebnis ist mit $p \geq 0,05$ nicht signifikant.

Die Einzelwerte für jeden Patienten sind in den Tabellen 8, 9 und 10 im Anhang.

3.5 Extrakardiale Nebenwirkungen

7 Patienten (39 %) hatten unter Prenylamin Nebenerscheinungen geäußert. 4 Patienten hatten unter Prenylamin Übelkeit, 2 Patienten klagten über Schwindel, 2 Patienten über Müdigkeit, wobei bei 1 Patienten sowohl Übelkeit als auch Schwindel auftraten.

Unter Propafenon hatten 5 Patienten (28 %) Nebenerscheinungen. Bei 1 Patienten trat eine Sehstörung auf, 2 Patienten hatten Schwindel, 2 weitere gastrointestinale Beschwerden.

In keinem Fall mußte die Therapie vorzeitig wegen Nebenerscheinungen abgebrochen werden.

4. Diskussion

4.1 Grundsätzliches zur Methode der Extrasystolenerfassung und Bewertung des Therapieerfolges

Ventrikuläre Extrasystolen, selbst komplexer Art, treten auch bei Herzgesunden auf (20, 57). Ihnen kommt jedoch keine eigenständige Bedeutung zu (68).

Rhythmusstörungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung korrelieren jedoch mit dem Ausmaß und der Schwere der Grunderkrankung (16, 40, 44). Sie haben vor allem bei Patienten im Status nach Myokardinfarkt eine schlechte Prognose hinsichtlich des Risikos am plötzlichen Herztod zu versterben (62, 69, 70, 75, 83).

Voraussetzung zur Erkennung gefährdeter Patienten ist die genaue Erfassung der Rhythmusstörungen, die von der EKG-Methode abhängt. Das Langzeit-EKG gilt als die zuverlässigste Methode, Herzrhythmusstörungen gerade höheren Schweregrades zu erfassen. Vergleichende Untersuchungen verschiedener Autoren haben zu übereinstimmenden Ergebnissen geführt, daß eine 24-Std. Langzeit-EKG-Aufzeichnung den Schweregrad der ventrikulären Arrhythmien bis zu 80 % erfassen kann. Das Belastungs-EKG deckt nur bei 40 - 50 % der Patienten den höchsten Schweregrad auf (32, 48, 72, 79, 84).

Heute wird eine 24 stündige Überwachung gefordert, da die Herzrhythmusstörungen tagesperiodischen Schwankungen unterliegen, wobei zentralnervöse Einflüsse eine Rolle spielen (2, 49).

Nach einer Untersuchung von Andresen reicht zur Erfassung des maximalen Schweregrades bei Patienten eine 24-Stunden Aufzeichnung in 70 % der Fälle aus, den maximalen Schweregrad der Arrhythmie zu ermitteln (2).

Die Beurteilung des Therapieerfolges, d. h. eine Abgrenzung des Zufalls gegenüber dem Medikamenteneffekt zu ermitteln, stellt ein statistisches Problem dar. Ventrikuläre Extrasystolen unterliegen tagesperiodischen Spontanschwankungen, die nicht nur die Qualität sondern auch die Quantität der Rhythmusstörungen betrifft (14, 43, 50). Dabei ist die Reproduzierbarkeit für komplexe tachykarde Rhythmusstörungen erheblich schlechter als für einfache ventrikuläre Extrasystolen (1, 2).

Nach Morganroth et al. betragen nach dreitägigem EKG-Monitoring von Einzelpersonen die Unterschiede von Tag zu Tag 23 %, zwischen jeweils 8-stündigen Zeitintervallen 29 % und von Stunde zu Stunde 48 % (61).

Nach Michelson ist eine durchschnittliche 75 %ige Abnahme für Couplets/h erforderlich, um einen therapeutischen Effekt nachzuweisen. Für VES ist eine 83 %ige Reduktion/h notwendig (60).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswertung nach dem von Wegscheider et al. ermittelten Transformationsmodell vorgenommen. Der Bereich der Spontanvariabilität wurde aus drei 24-Stunden-Perioden durch Vergleich der Registrierperioden ermittelt. Demnach müssen VES um 75 % , Couplets um mindestens 90 % im Intervall von 24 Stunden reduziert werden, um einen Therapieeffekt sichern zu können (85).

4.2 Prenylamin

Prenylamin wird aufgrund seiner kalziumantagonistischen und katecholaminsenkenden Effekte vom Hersteller zur Langzeitbehandlung der koronaren Herzkrankheit angeboten (23, 24, 41).

An den koronaren und peripheren Gefäßen bewirkt Prenylamin eine Steigerung der Durchblutung und Senkung des peripheren Wider-

standes (30, 35, 76).

In klinischen Doppelblindstudien haben Cardoe (17) und Tucker (80) lediglich eine signifikante Abnahme der Angina pectoris-Rate und des Nitroglycerinverbrauches nachgewiesen. Eine Abnahme der ST-Strecken-Senkung konnte nach Kaltenbach und Mitarbeiter nicht nachgewiesen werden (31).

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe kommt es zur raschen fast vollständigen Wirkstoffaufnahme. Bereits nach 60 bis 90 Minuten werden maximale Serumspiegel erreicht (19, 66). Die Elimination erfolgt in zwei Phasen, wobei man eine schnelle initiale $t_{1/2}$ von 5 bis 6 Stunden und eine anschließende langsame Phase von 72 Stunden nachgewiesen hat.

Prenylamin wird rasch metabolisiert. Es konnten bis zu 25 verschiedene Metaboliten extrahiert werden. Von den beiden Hauptmetaboliten ist nachgewiesen, daß sie pharmakologisch inaktiv sind (37). Die Ausscheidung der Substanz erfolgt zu gleichen Teilen, ca. 40 % über den Stuhl und 40 % über die Nieren.

Da Prenylamin lipophile Eigenschaften besitzt, hat die Substanz demzufolge ein großes Verteilungsvolumen. Es kommt vor allem im Lungen- und Lebergewebe zur vermehrten Anreicherung.

In der vorliegenden Untersuchung wurde Prenylamin über drei Tage mit 4 x 60 mg verabreicht. Dazu ist zu bemerken, daß ein steady state der pharmakologischen Konzentrationen zu dem Untersuchungszeitpunkt noch nicht erreicht war. Ein stabiles Fließgleichgewicht dürfte erst nach 4-6 Eliminationshalbwertzeiten erreicht sein, wobei die längste Halbwertzeit zur Berechnung dient.

Elektrophysiologische Wirkung

In Voltage-clamp-Versuchen mit Froschherzen hat Haas Na-antagonistische Effekte von Prenylamin festgestellt (29). Prenylamin bewirkt eine Verminderung des raschen Na^+-Einwärtsstroms. Dadurch kommt es am isolierten Meerschweinchenpapillarmuskel zur Verlängerung des Aktionspotentials und der relativen Refraktärzeit. Die Anstiegssteilheit und die Amplitude sind jedoch vermindert (47).

Da Prenylamin die Kathecholaminspeicher senkt, ist ein Schutz gegen katecholamininduzierte Arrhythmien gegeben (41).

Eigene klinische Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien

Die Verlängerung der Repolarisationsphase führt im EkG zu einer QT-Verlängerung. Einerseits ist dadurch der antiarrhytmische Effekt bedingt. Eine Wirkung in diesem Sinne sahen wir nach dreitägiger Prenylamin-Therapie. Statistisch signifikant wurde die QT_c-Dauer um 10 % verlängert. Diese weist andererseits auf eine inhomogene Repolarisation hin, die potentiell die Gefahr zur Auslösung von lebensbedrohlichen Kammertachykardien im Sinne von torsade de pointes in sich birgt.

In einer Anzahl von Fallbeschreibungen in der Literatur wird über Synkopen im Zusammenhang mit Prenylamineinnahme und Ausbildung von Kammertachykardien im Sinne von torsade de pointes berichtet (26, 28, 55, 56, 64, 65, 67).

In einigen Fällen ist Prenylamin allein für die Auslösung von torsade de pointes verantwortlich. In anderen Fällen liegt eine kombinierte Ursache von Prenylamin und Kaliummangel vor. Die QT_c-Verlängerung ist nach Absetzen des Medikamentes reversibel.

Der Entwicklung von torsade de pointes geht in den meisten Fällen eine QT_c-Verlängerung voraus (34, 39).

Im Zusammenhang mit einer QT_c-Verlängerung werden häufig eine Bradykardie und höhergradige AV- oder SA-Blockierungen gesehen. Der genaue Mechanismus der Entstehung ist noch unklar.

Oaklay sah unter einer sechsmonatigen Behandlung mit 180 mg Prenylamin bei mehr als 50 % der Patienten eine QT-Verlängerung um 0,04 Sekunden (63). Guernicoff macht keine Aussage über Veränderungen der EkG-Parameter (27).

Die PQ- und QRS-Zeit wird nur unwesentlich verlängert. Daher kann keine ausgeprägte Wirkung auf den AV-Knoten und auch nicht auf das ventrikuläre Leitungssystem angenommen werden. In einem Fall (Pat. Nr. 16) hat sich die PQ-Zeit von bereits 0,22 sec in der therapiefreien Phase auf 0,24 sec verlängert.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren hatten die Patienten eine statistisch signifikante Herzfrequenzsenkung von 11 %. Bei keinem der 18 Patienten trat eine Bradykardie unter 50 Schläge/min auf. Gleiche Ergebnisse mit Frequenzsenkungen zwischen 10 und 15 % hatten Kuschke an Probanden (41), Tucker (80) und Cardoe (17) fanden ebenfalls eine Herzfrequenzsenkung, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Der arterielle Blutdruck hat bei den 18 Patienten keine Änderung erfahren. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit denen von anderen Autoren.

Die Verträglichkeit von Prenylamin wird vom Hersteller als gut bezeichnet. In dieser Untersuchung nannten 39 % der Behandelten Nebenerscheinungen. Aus einem so kurzen Zeitraum der Behandlung lassen sich keine Prognosen für eine Langzeitbehandlung ableiten.

4.3 Propafenon

Propafenon als Antiarrhythmikum der Klasse I nach Vaughan Williams hemmt vor allem den schnellen Natrium-Einwärtsstrom, der für die Anstiegssteilheit des Aktionspotentials verantwortlich ist. Neben der überwiegenden Verringerung der Amplitude des Aktionspotentials führt Propafenon zu einer geringen Verlängerung der effektiven Refraktärzeit (13).

Für die antifibrillatorischen Eigenschaften werden membranstabilisierende, lokalanaesthetische und β-rezeptorenblockierende Eigenschaften diskutiert (13, 18, 30).

Die Zunahme der Erregungsleitung und die Verlängerung der Refraktärzeit wirken sich in einer Frequenzsenkung und in einer Suppression ektoper Foci aus (7).

Pharmakokinetik

Die enterale Resorption von Propafenon erfolgt rasch. Nach oraler Einnahme setzt die Wirkung nach 30 Minuten ein und das Wirkmaximum ist nach ca. 3 Stunden erreicht. Die Wirkdauer hält über 8 Stunden an (4). Die Plasmaeliminationshalbwertzeit $t_{1/2}$ beträgt 3,6 Stunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich hepatisch.

Klinische Ergebnisse und eigene Ergebnisse

Propafenon hemmt die intrakardiale Erregungsleitung in allen Strukturen des Herzens mit Wirkungsschwerpunkt im AV-Knoten (5, 7, 10). Über die Verlangsamung der Erregungsausbreitung im AV-Knoten kommt es zur Herabsetzung der Kammerfrequenz bei supraventrikulären Tachykardien bzw. deren Unterbrechung im AV-Knoten-Bereich.

Über die Herabsetzung der intraventrikulären Erregungsleitung werden extrasystolische und tachykarde ventrikuläre Arrhythmien beeinflußt. Daher ist Propafenon in der Therapie bei supraventrikulären, ventrikulären Extrasystolen, beim WPW-Syndrom und bei Kammertachykardien anwendbar.

Die Leitungsverzögerung zeigt sich elektrokardiographisch in einer Zunahme der PQ-Zeit und QRS-Dauer. Untersuchungsergebnisse bestätigen eine signifikante Korrelation zwischen der Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung und der Höhe des Plasmaspiegels, sowie zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und der Reduktion der Extrasystolen (15, 58).

In der vorliegenden Untersuchung verlängerte sich die PQ-Zeit statistisch signifikant um 18 %. Dieses Ergebnis deckt sich sehr gut mit denen anderer Autoren (4, 5, 15).

Bei 5 Patienten dieser Untersuchung trat unter der Propafenon-Behandlung ein AV-Block I. Grades auf (Pat. Nr. 4, 9, 10, 14, 16). Bei den Patienten Nr. 9 und Nr. 16 ließ sich eine geringe AV-Überleitungsstörung von 0,22 sec bereits vor Behandlungsbeginn nachweisen. Unter Propafenon verzögerte sich die AV-Überleitung bis auf 0,32 sec und bei Pat. Nr. 16 geringgradig bis auf 0,25 sec. Bei Pat. Nr. 9 war die PQ-Zeit mit 0,32 sec am ausgeprägtesten. Diese Patientin hatte nur ein Körpergewicht von 45 kg; möglicherweise war eine Dosierung von 900 mg/die entsprechend 20 mg/kg/KG zu hoch. Bis auf Pat. Nr. 16 hatten alle anderen, die einen AV-Block entwickelten, einen Myokardinfarkt hinter sich.

Die QRS-Dauer als Ausdruck der Erregungsleitung im intramuralen Kammermyokard, gemessen als QRS-Komplex, nahm signifikant um 11 % zu. Bei Pat. Nr. 14 verbreiterte sich der QRS-Komplex über 0,12 sec und es traten intermittierend Schenkelblockierungen auf. Über Blockierungen berichteten auch andere Untersucher(6).

Die QT-Dauer verlängerte sich statistisch nicht signifikant um 8 %. Dies ist durch die QRS-Verbreiterung und nicht durch eine T-Wellen-Verlängerung hervorgerufen worden.

Die ventrikulären Extrasystolen wurden um insgesamt 87,5 % gesenkt. Vergleichbar gute Ergebnisse hatte Blank nach dreitägiger Behandlung bei 66 % seiner behandelten Patienten. Beck und Mitarbeiter (4) hatten eine 90 %ige Erfolgsquote und Rutsch berichtet von 93 % seiner Patienten, die unter 900 mg/die extrasystolenfrei waren (71).

Die Verträglichkeit von Propafenon ist gut. Als Begleiterscheinungen sind gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen und Parästhesien bekannt. 28 % der Patienten nannten in der vorliegenden Arbeit Begleiterscheinungen. Diese Angabe erscheint hoch im Vergleich zu anderen Autoren, wie z. B. Beck (6) 8 %, Rutsch, Baedecker, Blanke 25 % (71, 9, 15).

4.4 Wirkungsvergleich Prenylamin - Propafenon

Die vorliegende Untersuchung war so geplant, daß an 18 Patienten mit stabiler ventrikulärer Extrasystolie auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit die antiarrhythmische Wirksamkeit von Prenylamin mit Propafenon verglichen werden sollte. Jeder Patient erhielt beide Medikamente, jedoch in umgekehrter Reihenfolge, so daß ein direkter Vergleich möglich ist.

Prenylamin konnte die Extrasystolenrate von insgesamt 18 Patienten bei 7 Patienten (39 %) um mehr als 75 % senken. Bei 2 Patienten blieb die VES-Rate unbeeinflußt und bei 1 Patienten konnte eine arrhythmogene Wirkung in einem Ansteigen einfacher VES gesehen werden. Bei 8 Patienten war Prenylamin nur partiell, d. h. nach den Erfolgskriterien unter Berücksichtigung der hohen Spontanvariabilität von ventrikulären Extrasystolen unzureichend wirksam.

Bei 2 Patienten, die eine 75 %-ige Reduktion zeigten, traten repetitive Formen erstmals auf.

Unter Propafenon hatten 14 Patienten eine mehr als 75 %ige Reduktion der VES. Nur 1 Patient zeigte keinen Effekt, 3 Patienten zeigten ungenügende ventrikuläre Extrasystolenreduktionen. Propafenon bewirkte einen Volleffekt bei dem Patienten, der unter Prenylamin Therapie eine Verschlechterung zeigte (Pat. Nr. 3).

2 Patienten (Pat. Nr. 12 und Nr. 18) waren in Bezug auf die Extrasystolen sowohl unter Propafenon als auch unter Prenylamin unzureichend behandelt.

Prenylamin konnte bei nur 4 Patienten (22 %) die Couplets völlig unterdrücken. Bei 3 Patienten (17 %) traten repetitive Formen unter der Therapie erstmalig auf.

Velebit sieht das erstmalige Auftreten von repetitiven Formen bereits als eine Verschlechterung an (82).

Ebenso konnten die Triplets nur zu 60 % beseitigt werden. Zusammengenommen traten bei 4 Patienten entsprechend 22 % Verschlechterungen im Rhythmusprofil auf.

Unter Propafenon traten bei 10 Patienten (56 %) keine Couplets mehr auf. Nur noch 2 von 10 Patienten hatten Triplets. Kammertachykardien konnten völlig unterdrückt werden.

Propafenon senkt sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien. Der Unterschied zwischen den beiden Medikamenten ist hinsichtlich der antiarrhythmischen Wirkpotenz statistisch signifikant.

Für die klinische Beurteilung ist es gerade bei Koronarpatienten in Bezug auf die Prognose des plötzlichen Herztodes von

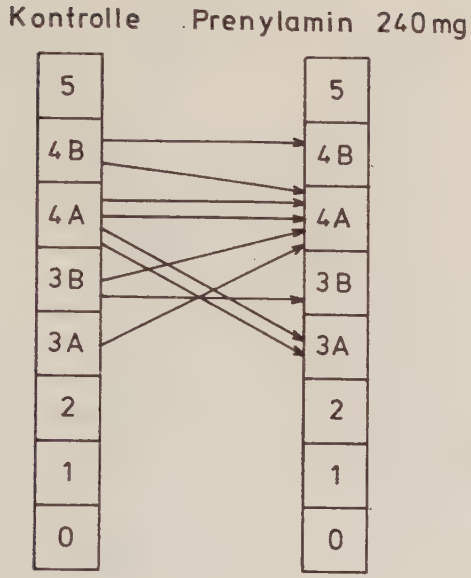
Wichtigkeit, den Schweregrad der Arrhythmie zu senken.

Propafenon konnte bei 8 Patienten die Lown Klassen um 3 Klassen verbessern, bei 2 weiteren Patienten um 2 Lown Klassen. Bei 2 anderen Patienten wurde 1 bessere Klasse erreicht. 5 Patienten erfuhren keine Änderung der Klasse, 2 dieser Patienten erreichten eine bessere Stufe innerhalb derselben Klasse, 1 Patient verschlechterte sich um 1 Lown Klasse.

Erhebliche Unterschiede zur Propafenon-Therapie zeigte die Behandlung mit Prenylamin. Bei einem Patienten trat eine Verbesserung um 2 Lown Klassen, bei 3 Patienten um 1 Lown Klasse ein. 12 Patienten blieben in derselben Klasse, 2 Patienten davon erreichten eine günstigere Stufe innerhalb der Klasse. 3 Patienten zeigten eine Verschlechterung um 1 Klasse. Die Klasse 1 wurde unter der Prenylamin-Therapie nicht erreicht.

Die Ergebnisse sind für jede Gruppe in Abbildung 6 und 7 noch einmal graphisch dargestellt.

Gruppe I



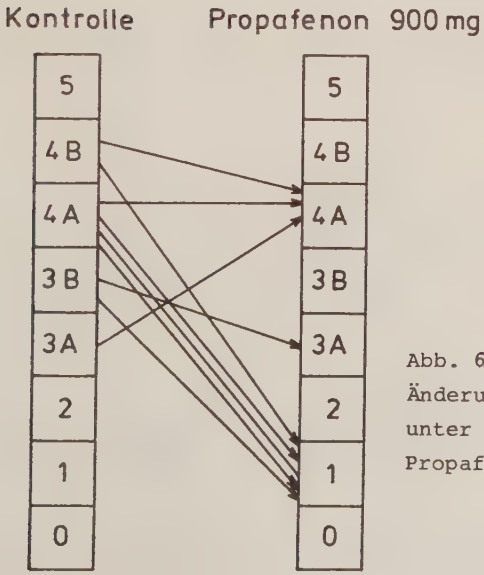


Abb. 6
Änderung der Lown Klassen unter Prenylamin und Propafenon

Gruppe II

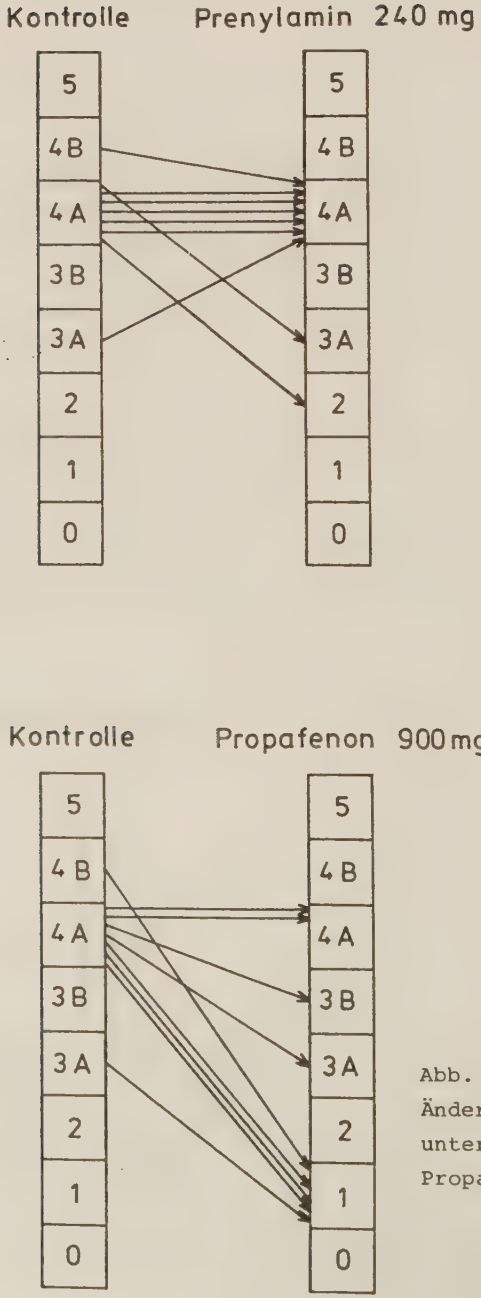


Abb. 7
Änderung der Lown Klasse unter Prenylamin und Propafenon

4.5 Kritik an der Methode

Bei der kritischen Beurteilung dieser Ergebnisse müssen folgende Punkte besonders beachtet werden:

1. Die Anzahl der in dieser Untersuchung zu berücksichtigenden Patienten ist mit n = 18 relativ klein.

2. Ventrikuläre Extrasystolen unterliegen einer hohen Spontanvariabilität. Diese hätte durch eine 72-stündige Langzeit-EKG Aufzeichnung für jeden einzelnen Patienten ermittelt werden können. Durch das in der Arbeit angewandte Transformationsmodell von Wegscheider et al. konnte ein bedingter statistischer Ausgleich gefunden werden.

3. Nach dreitägiger Prenylamin-Einnahme war ein stabiles Fließgleichgewicht der Konzentrationen noch nicht erreicht. Mit einer Vollwirkung ist erst nach Erreichen von Blutspiegelspitzen nach ca. 14 Tagen zu rechnen. Möglicherweise wären die ventrikulären Extrasystolen dann stärker reduziert worden. Andererseits hätte sich die Gefahr der Entstehung von torsade de pointes erhöhen können.

4. Die Auswaschphase besonders bei den Patienten, die mit der Prenylamin-Therapie begonnen haben, (Gruppe I) war mit einem Tag nicht ausreichend, da der Konzentrationsabfall langsam erfolgt. Eventuell haben sich die Effekte mit der Propafenonwirkung addiert.

5. Trotz der methodisch bedingten Mängel zeigt die Untersuchung, daß Prenylamin eine gewisse antiarrhythmische Wirksamkeit besitzt. Es ist jedoch in der Akutanwendung zu einem Antiarrhythmikum in der Potenz deutlich schwächer.

Um eine allgemeine Aussage zu treffen, wären Prüfungen an einer größeren Patientenzahl über einen längeren Zeitraum

erforderlich, erscheinen aber, da potentere Mittel zur Verfügung stehen, nicht notwendig.

4.6 Folgerungen aus den Ergebnissen

Aus den Ergebnissen der Untersuchung an 18 Patienten mit stabilen ventrikulären Exrasystolen konnte gezeigt werden, daß Prenylamin einen günstigen Einfluß auf die Unterdrückung einfacher ventrikulärer Extrasystolen besitzt.

Die repetitiven Formen wie Couplets, Triplets oder Kammertachykardien können nur teilweise unterdrückt werden. Bei einigen Patienten traten sie unter der Therapie erstmalig in Erscheinung.

Von allen auf dem Markt befindlichen Antiarrhythmika ist auch eine paradoxe Wirkung bekannt (81).

Ziel einer Antiarrhythmikatherapie ist es gerade, die repetitiven Formen völlig zu unterdrücken. Die Prognose des Patienten hängt nicht nur vom Schweregrad, sondern auch von der Häufigkeit des Auftretens der Dysrhythmie ab (59).

Da diese Untersuchung nur an einem kleinen Patientengut durchgeführt wurde und Triplets und Kammertachykardien nur bei einem geringen Teil der Patienten vorkamen, läßt sich allenfalls die Tendenz erkennen, daß diese Formen unter Prenylamin nicht eliminiert werden können.

Die Ergebnisse aus dem Belastungs-EKG zeigten, daß belastungsabhängige Arrhythmien ebenfalls nur unzureichend unterdrückt wurden.

Es fiel auf, daß Prenylamin trotz Extrasystolenreduktion den Schweregrad der VES gemäß der Lown-Klassifikation nicht nennenswert beeinflussen konnte.

Prenylamin ist auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften nicht für die Akutbehandlung geeignet.
Das Medikament bewirkt schon nach einer dreitägigen Einnahme eine QT-Verlängerung um 10 %. Die QT-Verlängerung gilt als Voraussetzung für die Entstehung einer lebensgefährlichen Form von Arrhythmien, den torsade de pointes. In einer Anzahl von Fällen, die in der Literatur beschrieben sind, wird das Auftreten von torsade de pointes im Zusammenhang mit der Prenylamineinnahme gesehen (26, 28, 64, 65, 67).

Prenylamin hat eine ungenügende antiarrhythmische Wirkung und eignet sich nicht zum Einsatz bei ventrikulären Arrhythmien.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluß von Prenylamin 240 mg/die in der Akutphase nach dreitägiger Einnahme auf die Häufigkeit der ventrikulären Arrhythmien geprüft. Die Wirksamkeit wurde mit der von Propafenon 900 mg/die, ebenfalls über 3 Tage verabreicht, verglichen.

In die Untersuchung eingeschlossen waren 18 Patienten beiderlei Geschlechts in einem Alter von 53 - 83 Jahren (Durchschnittsalter 71 Jahre). Alle Patienten hatten ventrikuläre Extrasystolen auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung. Bei 8 Patienten bestand ein Status nach Myokardinfarkt.

Es handelte sich um eine offene cross over Studie.

Bei 7 (39 %) von 18 Patienten wurde durch Prenylamin die Zahl der ventrikulären Extrasystolen um mehr als 75 % gesenkt. Das Ergebnis ist nach dem Wilcoxon-Test statistisch signifikant $p \leq 0,01$).

Unter Propafenon 900 mg/die zeigten 14 Patienten (77 %) eine Ektopienreduktion um mehr als 75 % ($p \leq 0,01$).

Die Couplets konnten durch Prenylamin nur bei 4 Patienten (22%) vollständig unterdrückt werden. Bei 3 Patienten (17 %) traten sie erstmalig unter der Therapie auf. Bei 10 Patienten wurden sie partiell unterdrückt. Das Ergebnis ist nach dem Binominaltest statistisch signifikant ($p \leq 0,05$). Für die Beseitigung der Triplets ergab sich keine statistische Signifikanz.

Im Gegensatz dazu waren unter der Propafenon-Therapie 13 Patienten (72 %) frei von repetitiven Formen. Nur bei 1 Patienten traten repetitive Formen erstmalig auf. Sowohl für Couplets als auch für Triplets ergab der Binominal Test eine statistische Signifikanz ($p \leq 0,05$).

Die Herzfrequenz wurde unter Ruhebedingungen von Prenylamin um 11 % und die von Propafenon um 10 % gesenkt ($p \leq 0,01$).

Unter Belastungsbedingungen bei n = 8 Patienten nahm die maximale Herzfrequenz unter Prenylamin um 12 % und unter Propafenon um 14 % ab.

Der arterielle Blutdruck hatte unter beiden Pharmaka keine Änderung erfahren.

Unter Belastungsbedingungen nahm der maximale diastolische Blutdruck unter Prenylamin um weniger als 5 % und unter Propafenon um 12 % ab. Der systolische Blutdruck blieb unter Prenylamin unverändert und sank unter Propafenon um 10 %.

Die PQ-Zeit wurde unter Propafenon um 18 % verlängert $p \leq 0,05$). Unter Prenylamin war die atrioventrikuläre Leitungsverzögerung mit 5 % nur unwesentlich.

Die QRS-Dauer wurde unter Propafenon um 11 % verlängert. Unter Prenylamin erfuhr die QRS-Dauer keine Änderung.

Die QT_c-Dauer wurde nur unter der Prenylamin-Therapie um 10 % verlängert ($p \leq 0,01$). Unter der Propafenon-Therapie ergab sich mit 8 % keine statistisch signifikante Änderung.

Die extrakardiale Nebenwirkungsrate lag unter der Prenylamin-Behandlung mit 39 % im Unterschied zu Propafenon mit 28 % höher. Vor allem wurden Übelkeit (n = 4), Müdigkeit (n = 2) und Schwindel (n = 2) unter Prenylamin und unter Propafenon Schwindel (n = 2) gastrointestinale Beschwerden (n = 2) und Sehstörungen (n = 1) genannt.

6. Anhang

Tabellen

Tabelle 4
Absolute Zahl der VES im 24-Stunden LZ-EKG vor und unter den verschiedenen Therapien

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	18.664	10.498	21
2	19.775	421	8.743
3	1.542	4.007	5
4	6.393	1.348	84
5	6.900	2.780	819
6	8.574	168	15
7	14.867	4.404	18
8	1.224	198	24
9	1.530	211	8
10	3.953	1.108	2
11	3.120	2.210	63
12	2.250	2.238	1.753
13	4.715	285	765
14	7.235	8.793	91
15	4.554	1.089	2.005
16	13.467	7.448	1
17	7.424	1.967	128
18	4.138	2.053	7.479

Tabelle 5
Anzahl der repetitiven Formen im 24-Std.-LZ-EKG vor und unter den verschiedenen Therapien

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	71 Couplets	43 Couplets	
	1 Triplet	5 Triplets	0
	2 Tachyk.		
2	862 Couplets	54 Couplets	55 Couplets
	3 Triplets		1 Triplet
	2 Tachyk.	1 Tachyk.	
3	14 Couplets	8 Couplets	0
4	1 Couplet	0	0
5	324 Couplets	54 Couplets	33 Couplets
	2 Triplets		
6	0	0	0
7	11 Couplets		
	1 Triplet	0	0
8	0	1 Couplet	0
9	0	7 Couplets	5 Couplets
10	24 Couplets		
	3 Triplets	0	0
11	6 Couplets	2 Couplets	0
12	39 Couplets	22 Couplets	
	1 Triplet	1 Triplet	0
13	140 Couplets	10 Couplets	8 Couplets
	5 Triplets		
14	268 Couplets	259 Couplets	0
	4 Triplets	5 Triplets	
	2 Tachyk.		
15	6 Couplets	0	0
16	0	8 Couplets	0
17	68 Couplets	13 Couplets	0
	1 Triplet		
18	60 Couplets	1 Couplet	2 Couplets
	1 Triplet	1 Triplet	1 Triplet

Tabelle 6
Sinusfrequenz (min^{-1}) vor und unter den verschiedenen Therapieformen aus dem Ruhe-EKG

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	87	79	67
2	68	64	60
3	73	64	59
4	72	56	63
5	89	90	87
6	61	52	56
7	86	70	65
8	65	60	59
9	70	69	62
10	55	57	53
11	90	69	75
12	78	65	72
13	95	67	86
14	60	64	57
15	80	68	68
16	68	65	64
17	68	72	73
18	72	61	72
$\bar{x}$	74	66	67

Tabelle 7
Arterieller Blutdruck in mm Hg vor und unter den verschiedenen Therapieformen (systolisch/diastolisch)

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	150/80	130/70	150/80
2	175/95	170/110	150/110
3	130/80	130/80	140/70
4	150/80	170/90	170/90
5	135/85	120/80	155/90
6	140/80	120/80	120/80
7	160/80	130/60	150/100
8	195/105	180/95	180/115
9	120/80	110/60	120/60
10	140/70	185/70	140/70
11	150/85	140/70	150/85
12	140/70	130/70	120/80
13	130/80	140/80	130/85
14	185/105	180/100	150/90
15	130/80	150/85	160/90
16	130/80	165/90	110/80
17	160/80	130/80	170/80
18	115/85	100/70	120/80
$\bar{x}$	146,4/83,3	143,3/80,0	143,6/85,3

Tabelle 8
PQ-Dauer in sec vor und unter den verschiedenen Therapieformen

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	0,20	0,20	0,22
2	0,14	0,12	0,10
3	0,12	0,16	0,20
4	0,14	0,18	0,22
5	0,18	0,18	0,20
6	0,18	0,20	0,20
7	0,16	0,18	0,20
8	0,19	0,20	0,14
9	0,22	0,18	0,32
10	0,18	0,20	0,24
11	0,14	0,18	0,18
12	0,14	0,12	0,14
13	0,14	0,14	0,16
14	0,18	0,18	0,26
15	0,12	0,12	0,12
16	0,22	0,24	0,25
17	0,14	0,14	0,16
18	0,16	0,16	0,16
$\bar{x}$	0,16	0,17	0,19

Tabelle 9
QRS-Dauer in sec vor und unter den verschiedenen Therapien

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	0,09	0,09	0,12
2	0,08	0,10	0,08
3	0,10	0,10	0,12
4	0,10	0,10	0,12
5	0,10	0,08	0,08
6	0,10	0,10	0,12
7	0,10	0,08	0,10
8	0,08	0,10	0,10
9	0,08	0,10	0,12
10	0,10	0,10	0,12
11	0,10	0,10	0,12
12	0,10	0,09	0,10
13	0,14	0,14	0,10
14	0,08	0,10	0,14
15	0,08	0,08	0,08
16	0,14	0,14	0,14
17	0,08	0,08	0,09
18	0,10	0,10	0,12
$\tilde{x}$	0,09	0,09	0,10

Tabelle 10

Frequenzkorrigierte QT_c-Dauer in sec

Angaben vor und unter den verschiedenen Therapieformen

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	0,43	0,48	0,46
2	0,38	0,41	0,44
3	0,44	0,42	0,44
4	0,41	0,44	0,45
5	0,48	0,53	0,44
6	0,44	0,47	0,46
7	0,40	0,47	0,50
8	0,40	0,42	0,40
9	0,36	0,40	0,45
10	0,38	0,45	0,37
11	0,49	0,52	0,51
12	0,45	0,41	0,43
13	0,45	0,49	0,43
14	0,36	0,43	0,58
15	0,45	0,42	0,38
16	0,44	0,51	0,46
17	0,40	0,48	0,44
18	0,39	0,42	0,44
$\bar{x}$	0,41	0,45	0,44

Tabelle 11
Verhalten der Rhythmusstörung während 6' Belastung und anschließender 3' Erholung

Pat. Nr.	Phase	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	6'	VES 19	VES 30	VES 2
	3'	VES 46 3 Couplets	VES 8	VES 0
2	6'	VES 146 1 Couplet	VES 56 1 Couplet	VES 5
	3'	VES 14	VES 39 2 Couplets	VES 12
3	6'	VES 5	VES 1	VES 0
	3'	VES 7	VES 27	VES 0
4	6'	VES 26	VES 5	VES 1
	3'	VES 52	VES 3	VES 3
10	6'	VES 23	VES 62	VES 0
	3'	VES 6	VES 90	VES 0
11	6'	VES 10	VES 5	VES 2
	3'	VES 25	VES 7	VES 0
12	6'	VES 4	VES 8	VES 15
	3'	VES 3	VES 1	VES 7
14	6'	VES 19	VES 48 1 Couplet	
	3'	VES 6	VES 20	

Tabelle 12
Maximale Herzfrequenz (min^{-1}) unter Belastung vor und unter den Therapien

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	120	122	105
2	97	78	72
3	107	94	80
4	96	75	69
10	78	66	76
11	120	90	96
12	95	90	103
14	120	115	110
$\bar{x}$	104	91	89

Tabelle 13
Arterieller Belastungsblutdruck (mmHg) vor und unter den verschiedenen Therapien (systolisch/diastolisch)

Pat. Nr.	Kontrolle	Prenylamin 240 mg	Propafenon 900 mg
1	265/135	240/105	190/95
2	190/110	190/110	175/110
3	170/80	170/70	160/80
4	190/90	190/90	175/90
10	180/85	190/80	170/80
11	180/90	175/90	200/95
12	170/80	160/75	165/70
14	180/105	215/115	185/85
$\bar{x}$	190,6/96,8	191,2/91,8	177,5/88,1

Literaturverzeichnis

1. ANDRESEN, D., U. TIETZE, E. R. von LEITNER, H. U. LEHMANN, J. THORMANN, H. J. WESSEL, R. SCHRÖDER
Spontanvariabilität tachycarder Herzrhythmusstörungen
Z. Kardiol. 69 (1980) 214 Abstract

2. ANDRESEN, D., E. R. von LEITNER, K. WEGSCHEIDER, R. SCHRÖDER
Nachweis komplexer tachycarder ventrikulärer Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG
Dtsch. med. Wschr. 107 (1982) 571-574

3. ANTONI, H.
Zur Pathogenese der Herzrhythmusstörungen bei Myokardinfarkt
Z. Allg. Med. 54 (1978) 859-869

4. BECK, O. A., S. ABDULLA, H. HOCHREIN
Klinische Untersuchungen zur oralen Wirkung des Antiarrhythmikums Propafenon
Med. Klin. 70 (1975) 1713-1716

5. BECK, O. A., S. ABDULLA, H. HOCHREIN
Hemmung der Erregungsleitung durch Propafenon
Münch. med. Wschr. 117 (1975) 1369-1372

6. BECK, O. A., H. HOCHREIN
Wirksamkeit und Risiken von Propafenon bei der Akutbehandlung von Herzrhythmusstörungen
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 1261-1265

7. BECK, O. A., E. WITT, H. HOCHREIN
Der Einfluß des Antiarrhythmikums Propafenon auf die intrakardiale Erregungsleitung
Z. Kardiol. 64 (1975) 179-187

8. BECK, O. A., E. WITT, H.-U. LEHMANN, H. HOCHREIN
Die Wirkung von Gallopamil (D 600) auf die intrakardiale Erregungsleitung und Sinusknotenautomatie beim Menschen
Z. Kardiol. 67 (1978) 522-526

9. BAEDECKER, W., G. KLEIN, G. ERTL
Langzeitbehandlung ventrikulärer Rhythmusstörungen mit Propafenon
Herz Kreisl. 11 (1979) 330-335

10. BAEDECKER, W., A. WIRTZFELD, D. SACK, K. OVERSOHL
Die antiarrhythmische Wirkung von Propafenon bei ventrikulären Tachykardien
Herz/Kreisl. 9 (1974) 348-352

11. BELZ, G., F. BENDER
Therapie der Herzrhythmusstörungen mit Verapamil
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1974

12. BENDER, F., H. GÜLKER, H. THALE, B. OLBIG
Kalziumantagonisten und Herzrhythmusstörungen
Med. Welt 33 (1982) 1848-1852

13. BERGMANN, M., H. D. BOLTE
Elektrophysiologische Untersuchungen mit Propafenon an myokardialen Einzelfasern in H. Hochrein, H.-J. Hapke, O. A. Beck, Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen.
Gustav Fischer Verlag (1977) 29-35

14. BERTEL, O., S. BRAUN, P. SCHMID, F. BURKART
Hohe Spontanvariabilität ventrikulärer Rhythmustörungen limitiert Aussagekraft von Langzeit-EKG-Untersuchungen
Schweiz. med. Wschr. 109 (1979) 1670-1672

15. BLANKE, H., B. ASCHBRENNER, K. R. KARSCH, H. KREUZER
Plasmaspiegel-Wirkungs-Beziehung und Organverteilung von Propafenon
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 587-591

16. BREITHARDT, G., L. SEIPEL, F. LOOGEN
Häufigkeit, Prognose und Therapie von Herzrhythmusstörungen bei koronarer Herzkrankheit
Z. Kardiol. 67 (1978) 1-12

17. CARDOE, N.
A two-year study of efficacy and tolerability of prenylamine in the treatment of Angina pectoris.
Postgrad. med. J. 46 (1979) 708

18. DIEWITZ, M., D. ANTON
Auswirkungen von Propafenon HCL auf die molekulare Reizschwelle des Menschen bei intravenöser und oraler Verabreichung.
In Hochrein/Hapke/Beck: Fortschritte der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen
Gustav Fischer Verlag (1977) 56-62

19. EICHELBAUM, M., M. SCHOMERUS, H. J. DENGLER
Zur Pharmakokinetik von Prenylamin beim Menschen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76 (1970) 942-945

20. ENGEL, U. R., D. BURCKHARDT
Häufigkeit und Art von Herzrhythmusstörungen sowie EKG Veränderungen jugendlicher herzgesunder Probanden
Schweiz. med. Wschr. 105 (1975) 1467-1469

21. EPSTEIN, F. H.
Mechanism of action of Calcium-channel-blocking agents
New. Engl. J. Med. 23 (1982) 1618-1622

22. FAZZINI, P. F., F. MARCHI, P. PUCCI
Effects of verapamil in ventricular premature beats of acute myocardial infarction.
Acta cardiol. (Brux.) 33 (1978) 25-29

23. FLECKENSTEIN, A., H. KAMMERMEIER, H.J. DOERING,H.J. FREUND, G. GRUEN, A. KIENLE
Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatatoren mit gleichzeitig sauerstoffeinsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril
Zschr. Kreisl.-Forsch. 56 (1967) 716-744 und 839-858

24. FLECKENSTEIN, A.
Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen Ca-antagonistischer Koronartherapeutika
Med. Klin. 70 (1975) 1665-1674

25. FLECKENSTEIN, A.
Pharmacology and electrophysiology of Calcium-antagonists
International Symposium Florence 1980
Calcium antagonism in cardiovascular therapy
Experience with verapamil 8-26

26. FREESTONE, ST., P. R. JACKSON, L. E. RAMSAY
Life threatening ventricular arrhythmia
Practice of Medicine 225 (1981) 541-542

27. GUERNICOFF, S., S. DRAYER, H. KUNIK, A. VASQUEZ
Evaluacion de la actividad antiarritmica de la Prenilamina utilizando la electrocardiografia dinamica estudio doblo ciego
Rev. argent Cardiol. 46 (1978) 279-286

28. GRENADIER, E., S. KEIDAR, G. ALPAN, A. MARMOR, A. PALANT
Prenylamine induced ventricular tachycardia and syncope controlled by ventricular pacing

Br. Heart J. 44 (1980) 330-334

29. HAAS, H. G., R. KERN, C. BENNINGER, H. M. EINWÄCHTER
Effects of Prenylamine on cardiac membrane currents and contractility
J. Pharmacol. exp. Ther. 192 (1975) 688-701

30. HAPKE, H. J.
Pharmakologische Wirkungen von Propafenon
aus Hochrein/Hapke/Beck Fortschritte der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen
Gustav Fischer Verlag (1977) 2-8

31. HOPF, R., H.-J. BECKER, G. KOBER, S. DOWINSKY, M. KALTENBACH
Therapie der Angina pectoris mit Calcium-Antagonisten
Herz 7 (1982) 221-234

32. KAFKA, W., H. PETRI, W. RUDOLPH
Bedeutung von Belastungsuntersuchungen bei ventrikulären Rhythmusstörungen
Herz 3 (1982) 140-143

33. KAUFMANN, R.
Differenzierung verschiedener Kalzium-Antagonisten
Münch. med. Wschr. 119 (1977) 6-11

34. KEREN, A., D. TZIVONI, DON GAVISH, J. LEVI, S. GOTTLIEB, J. BENHORIN, S. STERN
Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes
Circulation 64 (1981) 1167-1173

35. KOCHSIEK, K., H. J. BRETSCHNEIDER, E. SCHELER
Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die coronargefäßerweiternde Wirkung von Prenylamin
Arzneim.-Forsch. 10 (1960) 576-596

36. KOHLHARDT, M.
Genese, Eigenschaften und funktionelle Bedeutung des Slow-response-Aktionspotentials am Herzen
Z. Kardiol. 69 (1980) 307-315

37. KÖPPEN-SCHOMERUS, M.
Zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus von C^{14}-Prenylamin beim Menschen
Dissertation 1973 Universität Giessen

38. KOUNIS, N.
Iatrogenic "torsade de pointes" ventricular tachycardia
Postgrad. Med. J. 55 (1979) 832-835

39. KRIKLER, D. M., V. L. CURRY
Torsade de pointes, an atypical ventricular tachycardia
Brit. Heart J. 38 (1976) 117-120

40. KÜNZLER, A., L. KAPPENBERGER, H. U. NIEDERHAUSER, W. STEINBRUNN
Rhythmusstörungen in der Rehabilitationsphase nach Herzinfarkt
Schw. med. Wschr. III (1981) 1962-1964

41. KUSCHKE, H.J., H. IDRISS, F. ECKMANN
Zum Wirkmechanismus des Segontin beim Menschen
Klin. Wschr. 43 (1965) 617-622

42. von LEITNER, E.-R., U. TIETZE,, D. ANDRESEN, R. SCHRÖDER,
Rechenkompatibles Langzeit EKG-Analysengerät zur Erfassung einfacher und komplexer Rhythmusstörungen, Systembeschreibung und Untersuchung der Analysengenauigkeit.
Z. Kardiol. 70 (1981) 22-27

43. LICHTLEN, P. R.
Validierung der medikamentösen Arrhythmieprophylaxe bei

rezidivierender ventrikulärer Extrasystolie
Z. Kardiol. 70 (1981) 256 Abstract

44. LICHTLEIN, P. R., K.-P. BETHGE, H. PLATIEL
Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Koronarpatienten in Abhängigkeit von Anatomie und Rhythmusprofil
Z. Kardiol. 69 (1980) 639-648

45. LINDNER, E.
Phenyl-propyl-diphenyl-propyl-amin, eine neue Substanz mit coronargefäßerweiternder Wirkung
Arzneim.-Forsch. 10 (1960) 569-576 und 583-585

46. LINDNER, E., J. KAISER
Die antiarrhythmische Wirkung des Segontin
Herz/Kreisl. 7 (1975) 88-94

47. LINDNER, E.,
Pharmakologie und klinische Wirkungen von Segontin^{R} (Prenylamin)
Herz/Kreisl. 5 (1973) 242-250

48. LOWN, B., A. F. CALVERT, R. ARMINGTON, M. RAYAN
Monitoring of serious arrhythmias and high risk of sudden death
Circulation 51 (1975) 189-197

49. LOWN, B., R. L. VERRIER, S. H. REBINOWITZ
Neural and psychologic mechanisms and the problem of sudden cardiac death
Amer. J. Cardiol 39 (1977) 890-901

50. LOWN, B., M. TYKOCINSKI, A. GARFEIN PH. BROOKS
Sleep and ventricular premature beats
Circulation 48 (1973) 691-701

51. LOWN, B., M. WOLF
Approaches to sudden cardiac death from coronary heart disease
Circulation 44 (1971) 130-144

52. MANNING, A. S., M. J. SHATTOCK, S. C. DENNIS, D. H. HEARSE
Long-term Prenylamine therapy: Effects on responses to myocardial ischemia in the isolated rat heart
Europ. J. Pharmacol. 77 (1982) 33-38

53. MARSHALL, R. J., J. R. PARRAT
The effect of noradrenaline on blood flow and oxygen consumption in normal and ischemic areas of myocardium.
Am. Heart J. 86 (1973) 653-662

54. MARSHALL, R. J., J. R. PARRAT
The haemodynamic and metabolic effects of MG 826 a prospective antidysrhythmic and antianginal agent.
Br. J. Pharmacol. 59 (1977) 311-322

55. MAZHAR, M., K. R. LOGAN, J. M. McCOMB, A. J. ADGEY
Management of recurrent ventricular tachyarrhythmias associated with QT-prolongation
Amer. Heart J. Cardiol. 47 (1981) 1301-1308

56. MEANOCK, C. J., M. J. M. NOBLE
A case of prenylamine toxicity showing torsade de pointes phenomenon in sinus rhythm
Postgrad. Med. J. 57 (1981) 381-384

57. MEINERTZ, TH., W. KASPER, B. SCHMITT, N. TREESE, A. RüCKEL, M. ZEHENDER, T. HOFMANN, H. P. SCHUSTER, T. POP
Herzrhythmusstörungen bei Herzgesunden
Dtsch. med. Wschr. 108 (1983) 527-531

58. MEYER-ESTORF, G., K. KELLER, O. A. BECK, H. HOCHREIN
Antiarrhythmische Wirksamkeit von Propafenon in Abhängigkeit von Serumkonzentration und Erregungsleitungshemmung
Z. Kardiol. 67 (1978) 352-356

59. MEYER-MADAUS, H., G. SCHILLING, H. SIMON, A. SCHAEDE
Prognostische Bedeutung ventrikulärer Arrhythmien
Z. Kardiol. 70 (1981) 284 Abstract

60. MICHELSON, E., J. MORGANROTH
Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording
Circulation 61 (1980) 690-695

61. MORGANROTH, J., E. L. MICHELSON, L. N. HOROWITZ, E. JOSEPHSON, A. S. PEARLMAN, W. B. DUNKMAN
Limitation of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency
Circulation 58 (1978) 408-414

62. MOSS, A. J., J. de CAMILLA, W. MIETLOWSKI, W. A. GREENE, S. GOLDSTEIN, R. LOCKSLEY
Prognostic grading and significance of ventricular premature beats after recovery from myocardial infarction
Circulation 52 (1975) 204-210

63. OAKLEY, D., K. JENNINGS, R. PURITZ, D. KRIKLER, D. CHAMBERLAIN,
The effect of prenylamine on the QT-interval of the resting electrocardiogramm in patients with angina pectoris.
Postgrad. Med. J. 56 (1980) 753-756

64. PURITZ, R., M. A. HENDERSON, S. N. BAKER, D. A. CHAMBERLAIN,
Ventricular arrhythmias caused by Prenylamine
Brit. Med. J. 3 (1977) 608-609

65. QUIRET, J-C., J.-L. BENS, M.-T. COURBET, J.-Ph. LESBRE, P. BERNASCONI
Les torsades de pointes, un modele de pathologie iatrogene
Ann. Med. interne 127 (1976) 615-621

66. REMBERG, G., M. EICHELBAUM, G. SPITELLER, H.-J. DENGLER
Metabolism of DL-C^{14} Prenylamine in man
Biomed. Mass. Spectrometrie 5 (1977) 297-304

67. RICCIONI, N., C. BARTOLOMEI, S. SOLDANI,
Prenylamine induced ventricular arrhythmias and syncopal attacks with QT-prolongation
Cardiology 66 (1980) 199-203

68. RODSTEIN, M., L. WOLLOCH, R. GRUBNER,
Mortality study of the significance of extrasystoles in an insured population
Circulation 44 (1971) 617-625

69. RUBERMAN, W., E. WEINBLATT, J. D. GOLDBERG, Ch. W. FRANK, B. S. CHAUDHARY, S. SHAPIRO
Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction
Circulation 64 (1981) 297-305

70. RUBERMAN, W., E. WEINBLATT, Ch. D. FRANK
Ventricular premature beats and mortality of men with coronary heart disease
Circulation 51 (1975) 199-204

71. RUTSCH, W.
Beeinflussung der ventrikulären Extrasystolie durch Propafenon
Z. Kardiol. 4 (1978) 183-186

72. RYAN, M., B. LOWN, H. HORN
Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour-monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease
New Engl. J. Med. 30 (1975) 224-229

73. SCHÖNEBERGER, A. S., R. L. VERRIER, B. LOWN
Protective effect of prenylamine against vulnerability to ventricular fibrillation in the normale and ischemic canine myocardium
Proceedings of the society for experimental etiology and medicine 161 (1979) 56-59

74. SCHOLZ, H.
Kalziumantagonisten in der Antiarrhythmikabehandlung
Herz/Kreislauf 12 (1980) 230

75. SCHULZE, R., A., W. STRAUSS, B. PITT
Sudden death in the year following myocardial infarction
Am. J. Med. 62 (1977) 192-199

76. SCHULZE-BERGMANN, G., H.GENTHOFF
Zur Frage der peripheren Gefäßwirksamkeit von Segontin
Med. Klin. 55 (1960) 1432-1433

77. SEIPEL, L., G. BREITHARDT
Beeinflussung der Sinusknotenfunktion und der AV-Überleitung durch Diltiazem im Vergleich mit anderen Calciumantagonisten
1. Dilzem Symposium Kopenhagen (1981) 307-318

78. TIETZE, U., E. R. von LEITNER, D. ANDRESEN, H. SCHRÖDER
Ein Langzeit EKG-Analysensystem zur quantitativen Auswertung von Herzrhythmusstörungen
Biomed. Techn. 24 (1979) 275-280

79. TISO, B., P. FRITSCHA, W. MEISNER, D. SPITZER
Der Stellenwert des Langzeit-EKG und der Ergometrie zur Erfassung von ventrikulären Arrhythmien
Z. Kardiol. 71 (1982) 365-369

80. TUCKER, H., P. CARSON, N. BASS, J. MASSEY
Prenylamine in treatment of angina
Brit. Heart J. 36 (1974) 1001-1004

81. VAUGHAN-WILLIAMS, E. M.
Classification of antiarrhythmic drugs
Symposium on Cardiac Arrhythmias, Södertäje, Sweden, Astra (1979) 449

82. VELEBIT, V., P. PODRID, T. B. GRABOYS, B. LOWN
Aggravation of ventricular arrhythmia by antiarrhythmic drugs
Amer. J. Cardiol. 43 (1979) 359

83. VISMARA, L. A., V. ZAKAUDDIN, J. M. FOERSTER, E. A. AMSTERDAM, D. T. MASON
Identification of sudden death risk factors in acute and chronic artery disease
Amer. J. Cardiol. 39 (1977) 821-828

84. VORPHAHL U., W. HOHN, G. BLÜMCHEN
Die Wertigkeit von Ruhe EKG, Belastungs-EKG bei der Erfassung von supraventrikulären Extrasystolen und ventrikulären Extrasystolen in der späten Postinfarktphase
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977) 236-240

85. WEGSCHEIDER, K., D. ANDRESEN, E. R. von LEITNER, R. SCHRÖDER
A new method for evaluation antiarrhythmic drug efficacy in the individual patient using 24-hours-ECG records
Circulation 66 (1982) 371

86. ZIPES D. P., J. F. FISCHER
Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog
Circulation 34 (1974) 184-192

Herrn Prof. Hochrein möchte ich meinen Dank aussprechen, daß ich diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen durfte und für seine Anregung, mich mit diesem Thema auseinanderzusetzen.

Herrn Priv. Doz. Dr. O. A. Beck bin ich für die hilfreiche Unterstützung und die wertvolle Beratung bei der Bearbeitung des Problems zu großem Dank verpflichtet.

LEBENSLAUF

Name:	Evelin Tkocz
geboren:	11. Juni 1948 in Berlin
Schulabschluß:	März 1968 Abitur an der Carl-Friedrich-von-Siemens-Schule
Berufsausbildung:	April 1968 bis März 1970: als Pharmaziepraktikantin an der Hof-Apotheke, Berlin-Charlottenburg Abschluß: Pharmazeutisches Vorexamen
Studium:	WS 70/71 bis SS 71: Pharmaziestudium an der Technischen Universität Berlin WS 71/72 bis SS 73: Weiterführung des Pharmaziestudiums an der Freien Universität Berlin Oktober 1973: Staatsexamen Pharmazie November 1973: Approbation als Apotheker WS 74/75 bis WS 81: Medizinstudium an der FU Berlin Mai 1981: Staatsexamen Medizin Juli 1981: Approbation als Arzt
Berufstätigkeit:	April 1970 bis Oktober 1970: als vorexaminierte Apothekerin in der Gorki-Apotheke November 1973 bis Oktober 1974: als Apothekerin in der Rathaus-Apotheke Mai 1982 bis März 1983 als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinischen Forschung der Firma Merck - Darmstadt seit August 1983: als Assistenzärztin an der Kardiologischen Abteilung Prof. Hochrein am Rudolf-Virchow- Krankenhaus, Berlin